

Guillain-Barré syndrom

En litteraturstudie

Semesteroppgave av
Øystein Bøhn Egge og Kevin Khuong
Veiledere: Tormod Helås og Ellen Jørum,
Klinisk nevrofysiologisk laboratorium,
Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Institutt for helse og samfunn
Det medisinske fakultet
September 2012



UiO : Universitetet i Oslo

Innholdsfortegnelse

1. Introduksjon	4
2. Metode	6
3. Epidemiologi	7
4. Etiologi	8
5. Patofysiologi	9
5.1 Kliniske undergrupper	9
5.2 Molekylær etterligning og anti-gangliosid-antistoffer	9
6. Forløp, symptomer og kliniske varianter	11
6.1 Forløp	11
6.2 Symptomer	12
6.2.1 Kraftsvikt	12
6.2.2 Reflekstap	12
6.2.3 Nedsatt sensibilitet og parestesier	12
6.2.4 Autonome symptomer	12
6.2.5 Smerter	13
6.2.6 Psykiatriske symptomer	13
6.2.7 Fatigue	13
6.2.8 Annet	13
6.3 Kliniske undergrupper	14
6.3.1 AIDP, AMAN og AMSAN	14
6.3.2 Miller Fisher syndrom	14
7. Supplerende undersøkelser	16
7.1 Analyse av cerebrospinalvæske	16
7.2 MR-undersøkelser	16
7.3 Nevrofysiologiske undersøkelser	17
7.3.1 Nevrografi	17
7.3.2 Elektromyografi	18
7.3.3 Elektrofysiologiske diagnosekriterier	18
7.3.3.1 AIDP	18
7.3.3.2 AMAN	18
7.3.3.3 AMSAN	19

7.3.3.4 Miller Fisher syndrom	19
7.3.4 Tidlige elektrofysiologiske funn ved GBS	20
7.3.5 Nevrografiske fallgruver i undergruppediagnostikk	20
7.3.6 Elektrofysiologi og prognose.....	21
8. Behandling.....	22
8.1 Støttebehandling.....	22
8.2 Sykdomsmodulerende behandling	23
8.2.1 Plasmaferese.....	23
8.2.2 Intravenøse immunglobuliner	24
8.2.3 PE eller IVIg?.....	25
8.2.3.1 AMAN og AMSAN	26
8.2.3.2 Miller Fisher syndrom	26
8.3 Annen sykdomsmodulerende behandling	27
8.3.1 Kortikosteroider.....	27
8.3.2 Interferon-beta, mykofenolat og hjernederivert nevrotrof faktor (BDNF).....	27
8.4 Rehabilitering.....	27
9. Prognose.....	28
9.1 Kliniske undergrupper	29
9.2 Barn.....	30
10. Kasuistikker.....	31
10.1 Kasuistikk 1 – AIDP	31
10.2 Kasuistikk 2 – AMAN.....	32
10.3 Kommentar til kasuistikker	33
11. Oppsummering og diskusjon.....	34
12. Referanser.....	38

1. Introduksjon

Guillain-Barré syndrom (GBS) er en akutt, immunmediert polyneuropati som ofte oppstår etter en forutgående infeksjon. GBS omfatter flere undergrupper/sykdomsvarianter hvor de hyppigst forekommende består av følgende: akutt inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (AIDP), akutt motorisk aksonal nevropati (AMAN), akutt motorisk-sensorisk aksonal nevropati (AMSAN) og Miller Fisher syndrom (MFS). Litteraturen er ofte mangelfull når det gjelder å definere om hvilke av disse variantene som er inkludert i studier, og det er begrenset materiale som skiller mellom de ulike undergruppene. Et formål med denne litteraturstudien har derfor vært å komme frem til en definisjon av GBS. Vi har også ønsket å etablere en oversikt over hva litteraturen har kommet frem til innen årsaker, forekomst, klinikk, diagnostikk, behandling og prognose, og å samle de mange løse trådene om hvordan dette varierer med de ulike sykdomsvariantene. Vi har spesielt lagt vekt på nevrofysiologiske undersøkelsesmetoder.

Diagnostikk av GBS skriver seg tilbake til midten av det 19. århundre, da Robert Graves i en rapport fra 1843 postulerte hypotesen om at perifer nerveskade kunne føre til paralytisk sykdom. I 1828 hadde han vært i Paris og observert et epidemisk utbrudd av nevropati med akutt smerte og hyperalgesi i ekstremitetene, etterfulgt av generalisert sensibilitetstap og paralyse. Inntil dette var den gjengse oppfatning at paralyse var et resultat av sentrale lesjoner, men patologer kunne ikke finne sykelige forandringer i "hjerne, lillehjerne eller ryggmarg" hos disse pasientene. Hypotesen ble forsterket av Jean Baptiste Octave Landry de Thezzilat, en ung kliniker med tilhørighet i Paris. Han beskrev 10 pasientkasus med paralyse i et oppadstigende mønster. Affiserte pasienter kunne utvikle generalisert paralyse, inkludert respirasjonssvikt, i løpet av 15 dager, og oftere over timer til få dager. Landry bemerket også bevart tarm- og blærefunksjon hos pasientene. Det ble ikke funnet forandringer i sentralnervesystemet, hvorfor han konkluderte med at sykdommen måtte være en perifer nevropati (1, 2).

I 1852 beskrev Waller de patohistologiske forandringene ved degenerasjon av nervefibre, som bærer hans navn den dag i dag (walleriansk degenerasjon). Den første patologiske påvisning av perifer nervesykdom hos en pasient med lammelser, var det Duménil fra Rouen som stod for i 1864. Hans pasient utviklet parestesier i tærne, som to uker etter ble fulgt av progredierende svakhet frem til komplett paralyse og død etter 4 ½ måneder. Obduksjon av hjerne og ryggmarg var normal, men Duménil påviste utbredt tap av nervefibre forenlig med walleriansk degenerasjon. I Tyskland i 1880 utførte Leyden den sannsynlig første beskrivelsen av inflammasjon ved GBS. Hos en pasient med forenlig klinikk viste obduksjon utbredt nervefiberdegenerasjon, men også perivaskulære og subperinevræle, inflammatoriske infiltrater (1, 2). I 1893 delte James Ross og Judson Bury fra Manchester det kliniske forløpet ved akutt oppadstigende paralyse inn i tre stadier: 1) "invasjonsstadiet", dominert av parestesier og sensoriske symptomer, 2) "progredierende paralyse" og 3) rekonvalesensfasen med "paralyse i regresjon". Ved slutten av 1800-tallet hadde ingen publikasjoner beskrevet forutgående infeksjons sykdom (1).

I 1916 beskrev Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré og Andre Strohl to franske soldater med paralyse. Deres viktigste bidrag var å påvise forhøyet spinalvæskeprotein uten forhøyet celletall (1, 3). Første halvdel av 1900-tallet var for øvrig dominert av

forsøk på å finne presise definisjoner av syndromet og kliniske avgrensninger mot andre årsaker til akutte pareser, som difterisk nevropati, poliomyelitt og toksiske nevropatier. 1960-årenes innføring av elektrofysiologiske undersøkelsesmetoder med evne til å gjenkjenne demyeliniserende patofysiologi, representerte en milepæl for GBS-diagnosen (1).

De siste 40 årene har ført med seg oppdagelsen av detaljerte patologiske mekanismer, at sykdommen er en autoimmun tilstand, og forståelsen av at det er flere heterogene, men beslektede tilstander som hører inn under betegnelsen GBS. Enkelte publikasjoner har derfor tatt i bruk betegnelsen Guillain-Barré syndromer, men vi har for enkelhets skyld valgt å holde oss til entallsformen. I 1980-årene ble plasmaferese lansert som en ny teknikk innen immunbehandling, og viste seg snart å være den første effektive behandlingen for GBS. Kortikosteroider var allerede på dette tidspunkt vist å ikke ha effekt. I 1990-årene ble det publisert studier som viste tilsvarende effekt av infusjon med intravenøse immunglobuliner, og gjorde dette tilgjengelig som en alternativ behandlingsform (1, 2).

Et tema som har vært dominerende i forskningen frem til i dag, er mekanismene for hvordan molekulær etterligning kan være underliggende i en del av tilfellene. Det ble først demonstrert likheter mellom normale komponenter av nerver og antigener hos infeksjøs organismer dyrket fra GBS-pasienter. Molekulær etterligning er i dag den mest sannsynlige patofysiologiske mekanismen i postinfeksjøs tilfeller av GBS, og post-Campylobacter GBS er det best etablerte eksemplet på dette. Av nyere dato er også erkjennelsen av at noen undertyper av GBS mangler tegn til demyelinisering, og derfor passer best med akutte aksonale skader (1).

2. Metode

Et søk i PubMed med søkeordene "Guillain-Barré" og "syndrome" gir over 6000 treff. Vi utformet søkekriterier der vi la til flere filtre, dels for å redusere antall treff og dels for at artiklene skulle være mest mulig relevante for oppgaven vår. For å sikre høyest kvalitetsvurdering av artiklene valgte vi å lete etter kunnskap i de to øverste nivåene av kunnskapspyramiden, altså i systematiske oversikter og retningslinjer/oppslagsverk. Vi bestemte oss derfor for følgende kriterier for søket:

- systematiske oversiktsartikler publisert etter 01.01.02
- abstract og/eller tittel må inneholde søkeordene
- full tekst må være tilgjengelig
- artiklene må være skrevet på engelsk

Dette søket resulterte i 59 treff. Vi har gått gjennom disse og vurdert dem etter relevans og generell metodisk kvalitet. Vi har lagt vekt på at formålet med oversiktene kommer tydelig fram, at klare inklusjonskriterier er oppgitt og at det er tatt med relevante enkeltstudier med gode studiedesign. Videre har vi vurdert forfatterens diskusjon av resultater og eventuelle mangler ved studiene.

I tillegg har vi referert til originalartikkelen skrevet av Guillain, Barré og Strohl i 1916.

I avsnittet om MR-diagnostikk var det vanskelig å finne nok data i systematiske oversikter. Der fant vi i tillegg tre retrospektive enkeltstudier. I alle disse kommer det tydelig fram hva formålet med studiene er, og de inneholder et metodeavsnitt som beskriver godt hvordan studiene ble utført og hvilke inklusjonskriterier som ble brukt. To av disse studiene oppgir resultater i prosent antall pasienter med positive/negative funn, og den siste inkluderte også en tabell med resultater samt statistisk analyse med beregning av konfidensintervaller. Til slutt inneholdt disse artiklene et avsnitt hvor resultatene og bruken av resultatene ble diskutert. I tillegg belyste artiklene feilkilder og "mangler" ved studiene. I og med at disse studiene er retrospektive i design og at pasientgrunnet dermed er blitt valgt ut i ettertid, er det vanskelig å avgjøre om sensitivitet, spesifisitet, positiv og negativ prediktiv verdi faktisk gjenspeiler normalpopulasjonen.

I avsnittet om elektrofysiologi har vi i tillegg tatt med flere nyere artikler som omhandler blant annet svært tidlige elektrodiagnostiske funn ved GBS og ledningsblokk ved AMAN.

Vi har også supplert med lærebøker og oppslagsverk innen nevrologi og klinisk nevrofysiologi, samt nettressursen UpToDate.

3. Epidemiologi

Guillain-Barré syndrom er den vanligste årsaken til akutte slappe pareser (1, 4). Insidensen av GBS i Europa er 1,2-1,9 per 100 000 per år, mens nye tilfeller på verdensbasis er 0,6-4,0 per 100 000 per år (3, 5, 6). For barn og unge under 16 år er insidensen rundt 0,6 per 100 000 per år, og for personer over 50 år er tallene noe høyere og ligger mellom 1,7-3,3 (4, 5). De fleste studier har funnet at insidensen øker lineært med alderen (7).

Menn rammes av GBS opptil 1,5-1,78 ganger så hyppig som kvinner. Dette er et funn som har blitt bekreftet av mange tidligere publiserte studier (3, 5, 6). GBS skiller seg derfor fra de fleste andre autoimmune sykdommer, for eksempel systemisk lupus erytematosus og multipel sklerose, som har høyere insidens hos kvinner. Hvorfor menn affiseres oftere, er uvisst (4, 5).

Noen studier har påpekt et bimodalt mønster hvor man ser en insidenstopp hos unge voksne og hos eldre, men i en stor systematisk gjennomgang av artikler fant man en topp hos unge voksne i bare 1 av 24 artikler. Dette funnet var heller ikke justert for mulig høy andel unge voksne i studiepopulasjonen, noe som kan ha påvirket resultatet (4).

De fleste studier som har blitt inkludert i større systematiske oversiktsartikler, baserer seg for det meste på data fra Europa og Nord-Amerika (4, 8). Det finnes relativt få gode studier fra andre deler av verden, noe som gjør at man ikke kan trekke konklusjoner når man skal se på mulige geografiske variasjoner. Når man likevel sammenligner dataene fra disse studiene med tall fra vestlige land, kan det se ut til at insidensen er lavere i Kina, Hong Kong, Brasil, Tanzania, Australia og Japan, og litt høyere i Midtøsten og Curacao utenfor Venezuela. Ingen av studiene har vist signifikant sesongvariasjon (8), men om vi kun ser på AMAN-varianten av GBS er det økt insidens om sommeren, spesielt i Nord-Kina og i Japan, og det er ofte barn og unge voksne fra fattige områder som rammes av sykdommen (2, 6).

Når vi ser på undergruppene av GBS hver for seg, utgjør de atypiske presentasjonsformene, for eksempel Miller Fisher syndrom, en vesentlig mindre andel (0,1 per 100 000) (5). I Nord-Amerika og Europa kan AIDP representere så mye som 97 % av GBS-tilfellene, og de aksonale formene (AMAN og AMSAN) rundt 5 % av pasientene. I Sentral-Amerika, Sør-Amerika og Asia består 30-47 % av GBS-tilfellene av aksonale varianter (1, 3, 6, 8). Miller Fisher syndrom utgjør 5 % av tilfellene (6, 8).

4. Etiologi

I to tredjedeler av tilfellene skyldes GBS en forutgående luftveis- eller mage-/tarminfeksjon (3, 5, 9). Infeksiøse agens som assosieres med GBS inkluderer Epstein-Barr-virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni* og cytomegalovirus (3, 5). GBS har også blitt rapportert etter infeksjon med Varicella zoster-virus, Herpes simplex-virus, hepatitt A-, B- og C-virus, influensavirus, *Haemophilus influenzae* og *E. coli*. Betydningen av disse smittestoffene som utløser av GBS, er usikker (9). I de tilfellene av AMAN og AMSAN der man klarer å identifisere agens, finner man oftest en forutgående infeksjon med *Campylobacter jejuni*. *Campylobacter jejuni* er en vanlig kommensal hos fugler, og den vanligste smitteveien i vestlige land er ved spising og behandling av fjærkre (1).

Det har blitt reist spørsmål om en mulig sammenheng mellom vaksinasjon og GBS etter at det ble rapportert en risikoøkning etter svineinfluensavaksinasjon i USA i 1976-1977, men i etterfølgende studier som undersøkte denne sammenhengen, fant man ingen statistisk signifikant økning (3, 10). En studie som analyserte vaksinasjonskampanjen i USA i sesongene 1992/1993 og 1993/1994, viste også en marginal risikoøkning av GBS innen 6 uker etter vaksinerings mot influensa (1 ekstra tilfelle av GBS per million vaksiner) (3, 5, 8, 9). GBS har også blitt rapportert etter vaksine mot blant annet hepatitt og rabies. Imidlertid er insidensen av GBS etter immunisering den samme som bakgrunnsinsidensen av GBS, og det kan derfor ikke trekkes noen konklusjoner om betydningen av disse funnene (3, 5).

GBS har blitt observert etter hodetraume, kirurgi og beinmargstransplantasjon (9). Mekanismene som ligger til grunn er uklare, men en hypotese går ut på at både hodetraume og kirurgi kan påvirke cellulær og humoral immunitet, noe som igjen kan føre til nedsatt cellemediert immunitet og produksjon av antimyelin-antistoffer. En annen hypotese kan være at eksponering av perifere nerver til blodsirkulasjonen ved skade kan føre til dannelse av antistoffer mot nervevev, og dermed forårsake GBS (3, 5).

5. Patofysiologi

GBS er en immunmediert sykdom som oftest opptrer postinfektiøst. Både cellulære og humorale mekanismer spiller en rolle i patogenesen (5).

5.1 Kliniske undergrupper

Ved AIDP har studier vist flekkvise multifokale, mononukleære celleinfiltrater i de affiserte nervene. Aktiverte makrofager angriper intakte myelinskjeder med påfølgende myelinskade og demyelinisering. Demyelinisering kan føre til ledningsblokk, som gir varierende grad av parese og eventuelt paralysen hos pasienten (3, 6). Ved alvorlige tilfeller av AIDP kan inflammasjonen også føre til varierende grad av aksonskade, i en prosess som kalles sekundær degenerasjon (3). Hvilke faktorer som bestemmer omfanget av aksonskaden, er ikke kjent, men graden av inflammasjon og ødem i områder som ikke kan ekspandere, som for eksempel der ventrale og dorsale nerverøtter går sammen til spinalnerven, kan være medvirkende (1). Inflammasjonen er oftest kraftigst i spinalrøttene og i nerveterminalene, noe som kan skyldes manglende blod-nerve-barriere i disse områdene, men den kan også forekomme hvor som helst langs hele forløpet av de perifere nervene. Dette gjenspeiles også i elektrofysiologien, der man blant annet kan se forlengede distale motoriske latenstidstider og fravær eller forsinkelse av F-responser som tegn på demyelinisering henholdsvis helt distalt i nerven og lengre proximalt i nerven (1,6).

Ved AMAN invaderer makrofagene området mellom de Schwannske cellene og aksonet, og i motsetning til ved AIDP er myelinskjeden bevart (3). Patofysiologien kjennetegnes av antistoff- og komplementmediert aksonskade, og det er i prinsippet kun motoriske fibre som affiseres (6). Imidlertid, som beskrevet i mer detalj nedenfor samt i kapittel 8 under nevrofysiologiske undersøkelser, kan man ved AMAN ha en midlertidig ledningssvikt på grunn av ledningsblokk uten nødvendigvis aksonskade. Nevrografi kan vise lettere subklinisk sensorisk påvirkning. AMSAN er en mer alvorlig undergruppe av GBS med omfattende aksonal degenerasjon, der både motoriske og sensoriske fibre er involvert (1, 6).

Når det gjelder Miller Fisher syndrom er ikke patologien fullstendig klarlagt. Siden tilstanden sjelden fører til dødsfall, finnes det få obduksjonsrapporter som er blitt publisert (1, 3). En studie har sett segmental demyelinisering med sparsom inflammatorisk celleinfiltrasjon i både sensoriske og motoriske nerverøtter, samt i 3., 7., 10. og 11. hjernenerve (3).

5.2 Molekylær etterligning og anti-gangliosid-antistoffer

Tidlige studier på mulige patofysiologiske forklaringer av GBS, fokuserte først og fremst på muligheten av enten T-celle-mediert eller antistoffmediert respons på proteinkomponenter i myelinet. Assosiasjonen mellom GBS og en forutgående infeksjon samt effekten av plasmaferese ved behandling, vekket sterk mistanke om at det dreide seg om det siste. De første rapportene om anti-gangliosid-antistoffer kom på midten av 1980-tallet. Funnet av at 95 % av pasienter med Miller Fisher syndrom hadde anti-

GQ1b-antistoffer, har vist seg å bety mye for vår nåværende forståelse av mulige patogenetiske mekanismer (11).

For å forklare hvordan en forutgående infeksjon kunne føre til GBS ble det foreslått en hypotese om molekyllær etterligning, der den infeksjøs organismen muligens kunne dele epitoper med et antigen i perifert nervevev. Det er nå bekreftet at *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) har lipooligosakkarider (LOS) som deler epitoper med visse gangliosider. Lipooligosakkarider er en familie av fosforylerte glykolipider som er festet på overflaten av cellemembranen til *C. jejuni*. I en *C. jejuni*-stamme isolert fra en AMAN-pasient, ble det påvist en oligosakkaridstruktur som er identisk med en tetrasakkaridstruktur i GM1-gangliosidet. Dette var det første klare beviset på teorien om molekyllær etterligning mellom humane perifere nerver og infeksjøs agens som kan forårsake GBS (12). I en studie utviklet kaniner, som ble sensibilisert med *C. jejuni*-LOS eller GM1-lignende LOS, anti-GM1 IgG-antistoffer med påfølgende symptomer og patologiske funn tilsvarende det man finner hos AMAN-pasienter (9, 12). Tilsvarende studier har også vist at anti-GM1 og anti-GQ1b kan binde seg til henholdsvis spenningsstyrte natriumkanaler ved ranvierske innsnevringar og til natriumkanaler på den presynaptiske nerveterminalen. Denne bindingen kan blokkere natriumkanalene, som igjen kan føre til reversibel nerveledningsvikt, det vil si ledningsblokk (3, 9). Den raske bedringen av klinikken, ofte i løpet av noen timer, hos GBS-pasienter som behandles med immunglobuliner, understøtter dette (3, 6).

Hos omtrent halvparten av pasienter med GBS har det blitt påvist serum-antistoffer mot flere forskjellige gangliosider i humane perifere nerver, inkludert LM1, GM1, GM1b, GM2, GD1a, Gal-NAc-GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1a og som tidligere nevnt GQ1b. Disse gangliosidene har en spesifikk utbredelse i perifere nerver. De er organisert i spesialiserte funksjonelle mikrodomener som på engelsk kalles "lipid rafts", og har blant annet en rolle i vedlikeholdelse av cellemembranstrukturer. Det interessante er at de fleste av disse anti-gangliosid-antistoffene er spesifikke for definerte undergrupper av GBS (7). Antistoffer mot GM1, GM1b, GD1a og GalNAc-GD1a er assosiert med rene motoriske eller aksonale varianter av GBS, mens antistoffer mot GD3, GT1a og GQ1b er relatert til oftalmoplegi og Miller Fisher syndrom (1, 6, 7, 9). GQ1b-gangliosider finnes rikelig i de paranodale myelinskjedene i ekstraokulære nerver, i nevromuskulære endeplater og i dorsalgangliene (3, 13). Fram til nylig har det ikke vært funnet serum-antistoffer rettet mot gangliosider hos AIDP-pasienter. Nyere studier har imidlertid påvist tilstedeværelsen av serum-antistoffer som ser ut til å reagere spesifikt på gangliosidkomplekser dannet av to nærliggende epitoper, uten å vise tegn til affinitet for enkeltgangliosider. Disse antistoffene synes å binde seg til klynger av epitoper som ligger samlet i lipidmembranen (11, 13).

Veldig få pasienter med *C. jejuni*-infeksjon utvikler GBS, selv ikke i familier der det har vært utbrudd av gastroenteritt med en gangliosid-etterlignende variant av *C. jejuni*. Dette kan tyde på at vertsfaktorer også har betydning for patogenesen (7, 9).

6. Forløp, symptomer og kliniske varianter

6.1 Forløp

Guillain-Barré syndrom debuterer akutt eller subakutt, og pasientene kan oftest angi relativt nøyaktig tidspunkt for oppstart av motoriske og sensoriske forstyrrelser. Sykdomsprogresjonen er rask. Per definisjon skal sykdomsmaksimum (nadir) nås i løpet av fire uker, men allerede etter to uker har ca. 50 % av pasientene nådd nadir (1, 2, 3, 6). Videre forverring av sykdommen utover 4 uker taler for alternative diagnoser, som subakutt eller kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (1). Sykdommens naturlige forløp er kjent fra tiden før innføring av sykdomsmodulerende behandling, og deles inn i tre faser (5, 6):

- Progresjonsfasen begynner med det første nevrologiske symptomet, og varer 1-4 uker frem til nadir (5, 6). Ofte vil de første symptomene være verking og parestesier før kraftsvikten melder seg (1).
- Platåfasen omfatter perioden pasienten befinner seg i sykdomsmaksimum, og varer fra flere dager og opptil flere uker. I denne fasen skjer det ingen forverring eller bedring av symptomene (5, 6). Hos de fleste pasienter opphører progresjonen av alle kliniske manifestasjoner samtidig, men ikke alltid (1).
- Tilhelingsfasen etterfølger platåfasen, og er antatt å falle sammen med remyelinisering og aksonal vekst. Fasen strekker seg over uker og opptil seks måneder (5, 6). Enkelte ganger kan pasienter oppleve forbedring på noen områder, for eksempel styrke i beina, mens progresjon av sykdommen samtidig ses i andre regioner (1). Mellom 7 % og 16 % av pasientene rammes av gjentatte forverringer etter initial tilfriskning.

Det kliniske bildet ved GBS karakteriseres av akutt eller subakutt nevropati, med kraftsvikt og nummenhet eller prikkende følelse i ben, armer, overkropp og/eller ansikt (5). Syndromets alvorlighetsgrad er vidt varierende, fra mild muskelsvakhet som går i remisjon i løpet av dager, til tilstander som utvikler seg fra lette parestesier til respirasjonssvikt innen timer (1). De initiale manifestasjonene (prodromalfase) er ofte sensoriske med parestesier eller nummenhet. Dette begynner hyppigst i beina, men kan også starte i hender eller ansikt. Denne initiale fasen før kraftsvikt utvikler seg, kan vare fra timer til over en uke (1). De første symptomene kan også være smerter eller muskelsvakhet i ekstremitetene (7), og omtrent 50 % opplever en verking lumbalt, høyere i ryggen eller nakken (1).

Kliniske diagnosekriterier er 1) progredierende kraftsvikt i mer enn én ekstremitet, 2) generell arefleksi eller distal arefleksi med proksimal hyporefleksi (6, 7) og 3) sykdomsprogresjon opptil fire uker (2).

I de tilfeller der en infeksjon er forutgående til GBS, opptrer vanligst klassiske tegn på øvre luftveisinfeksjon eller gastroenteritt 1-3 uker før debut av nevrologiske symptomer. Disse går som regel i remisjon før GBS presenterer seg klinisk (5).

6.2 Symptomer

6.2.1 Kraftsvikt. Kraftsvikt, presentert som parese eller paralyse, er et tidlig symptom ved de fleste former for GBS (14). Det kan dreie seg om alt fra små problemer med å gå, til komplett paralyse av all ekstremitets-, ansikts-, respirasjons- og svelgmuskulatur (6). Muskelsvakheten er raskt progredierende, bilateral og relativt symmetrisk (7). Den er oftest av ascenderende type, det vil si at den først oppstår i underekstremitetene, før den strekker seg til armer, overkropp og hode i løpet av 24-72 timer. I en tredjedel av tilfellene utvikler kraftsvikten seg i armer og ben samtidig, andre ganger oppstår den først i armene (descenderende type, ca. 10 %) (3, 5, 6). Den kan ramme alle ekstremitetsmuskler i like stor grad, eller hovedsakelig distale eller proksimale muskelgrupper (7). Også aksial muskulatur kan være affisert fra sykdomsdebut (1). Alvorlig svakhet i respirasjonsmuskulatur med behov for ventilasjonsstøtte er beskrevet i alt fra 10 til 40 % av tilfellene (1, 6).

Svakhet i hjernenerveinnervert muskulatur er vanlig, og forekommer i 50 % av tilfellene (3). Fenomenet manifesterer seg hyppigst som facialisparese (>50 %) (2, 5, 6, 14), ofte bilateralt (3, 7), dernest som bulbær parese med svelgvansker som hyppig problem (2, 14). Øyemuskelpareser er også relativt hyppig (14), oftest bilateralt pga. symmetrisk affeksjon av 6. hjernenerve (5). Kombinert ptose og øyemuskelparese (15 % av tilfellene) kan skyldes affeksjon av 3. hjernenerve, og pupilleforstyrrelser ledsaget av ekstern oftalmoparese er også relativt vanlig. Hos en liten andel av pasientene kan kraftsvikt ramme utelukkende hjernenerveinnervert muskulatur (1, 5). Miller Fisher syndrom affiserer særlig hjernenerver til øyemuskler (14).

6.2.2 Reflekstap. Svake eller utslukkede dype senereflekser forekommer tidlig i sykdomsforløpet (14), også før utvikling av kraftsvikt, som tegn på afferent påvirkning (1). Som regel ser man generell arefleksi eller distal arefleksi med proksimal hyporefleksi (6, 7).

6.2.3 Nedsatt sensibilitet og parestesier. Sensibilitetsutfall er varierende i GBS, og det typiske er at man ser sensoriske symptomer med få eller milde sensoriske funn (6, 14). Sensoriske funn er som kraftsvikt vanligvis symmetrisk (1). Parestesier i hender og føtter ledsager muskelsvakhet i mer enn 80 % av tilfellene (6). Klinisk sensibilitetsundersøkelse er ofte normal i tidlig fase av sykdommen (2), men påvirket sensorikk kan komme til uttrykk gjennom tap av proprioepsjon og svake eller utslukkede dype senereflekser (5).

6.2.4 Autonome symptomer. Autonom dysfunksjon blir ofte oversett (5, 7), og de samlede prevalenstallene svinger fra 15 til 70 % (1, 2, 3, 15, 16). Et bredt spekter av symptomer og funn er beskrevet, både som følge av sympatisk og/eller parasympatisk svikt (16). Alvorlige autonome forstyrrelser opptre i ca. 20 % av tilfellene, først og fremst blant pasienter med alvorlig kraft- og respirasjonssvikt. Dette er viktig å gjenkjenne, da det i sjeldne tilfeller er assosiert med plutselig død på grunn av livstruende kardiovaskulære komplikasjoner (6). Potensielt alvorlige bradyarytmier, fra bradykardi til asystole, er funnet hos 5-35 % av pasienter med GBS. Studier indikerer at mildt rammede pasienter også kan utvikle autonome komplikasjoner, inkludert de som kan gå mer enn 5 meter ved nadir (16).

Hyppig beskrevne autonome funn er sinustakykardi og -bradykardi, sjeldnere andre arytmier (2, 3, 16) og EKG-forandringer som atrieflimmer og -flutter, ST-elevasjoner og -depresjoner, flate eller inverterte T-bølger, forlenget Q-T-tid, aksedeviasjon og grenblokk. Blodtrykksfluktuasjoner forekommer svært hyppig i form av paroksysmal hypertensjon og hypotensjon, vedvarende hypertensjon eller ortostatisk hypotensjon (1, 2, 3, 5, 15, 16). Videre ser man påvirket blærekontroll og urinretensjon (3, 5, 15). Gastrointestinal dysfunksjon kan presentere seg med svekket sfinktertonus, paralytisk ileus, ventrikkelparese eller diaré (2, 3, 5, 15, 16). Andre beskrevne autonome forstyrrelser er ansiktsrødme og økt eller nedsatt svettetendens (5, 15, 16).

6.2.5 Smerter. Smerter er rapportert i akutfasen hos 66 % av pasienter med GBS, og er ikke sjelden uttalt (2, 5, 6, 7). Den presenterer seg vanligvis som en dyp, verkende smerte i affiserte muskelgrupper (5), mest typisk i rygg og ekstremiteter (1, 6).

6.2.6 Psykiatriske symptomer. Psykiatriske symptomer sees ofte hos pasienter med GBS, og kan etter akuttstadiet bidra til en vesentlig del av sykdomsbyrden. En del av forklaringen ligger antakelig i innskrenkning av kommunikasjon og bevegelse, men det er også gjort funn som tyder på at organiske sykdomsmekanismer kan bidra. I en studie av 49 alvorlig rammede pasienter, beskrev Weiss *et al.* (17) symptomer diagnostiske for reaktiv psykose hos 25 %. Hallusinasjoner eller realitetsbrist var nødvendig for å oppfylle kriteriene for psykoselidelsen, men 82 % hadde samtidig angstsymptomer og 67 % depressive episoder. Videre fant man at psykotiske symptomer var assosiert med alvorlig tetraparese, behov for kunstig ventilering, affeksjon av flere hjernenerver og proteinkonsentrasjonen i CSF. I en nyere studie fant man psykiatriske symptomer hos 31 % av 139 alvorlig affiserte GBS-pasienter, der paranoide vrangforestillinger og synshallusinasjoner var de mest påfallende forstyrrelsene. Symptomene oppsto i progresjons- eller platåfasen og varte omtrent i åtte dager, men det ble rapportert stor variasjon i varighet. Nytt i denne studien var at autonom dysfunksjon ble oppdaget å være en uavhengig risikofaktor for forekomst av psykiatriske symptomer (18).

6.2.7 Fatigue. Selv 3-5 år etter at motoriske og sensoriske symptomer har gått i remisjon, ser GBS ut til å medføre endringer i pasientenes dagligliv. Utmattelse har vist seg å være en viktig årsak til dette. Alvorlig fatigue, vurdert etter Fatigue Severity Scale (FSS), har blitt rapportert hos 80 % av pasienter med immunmedierte nevropatier, og prevalensen var høyest hos pasienter med GBS. Hos flesteparten var dette blant de tre mest invalidiserende symptomene, og fatigue hadde ingen sammenheng med grad av motorisk eller sensorisk sekvele. I en nyere studie er det heller ikke funnet assosiasjon mellom grad av utmattelse og grad av funksjonsnedsettelse ved nadir eller forutgående infeksjon (18).

6.2.8 Annet. Uvanlige kliniske funn og komplikasjoner hos pasienter med GBS omfatter papilleødem, ansiktsmyoklonier, opticusnevropati, hørselstap, meningeal påvirkning, stemmebåndsparalyse og kognitiv svikt. "Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion" (SIADH) er beskrevet av flere forfattere. Dette kan føre til symptomatisk hyponatremi (1, 6).

6.3 Kliniske undergrupper

6.3.1 AIDP, AMAN og AMSAN. Klinikken ved disse tilstandene er dominert av progredierende, relativt symmetrisk kraftsvikt ledsaget av utslukkede eller svake dype senereflekser. Akutt kraftsvikt ved AMAN begynner typisk i beina, men kan hos noen affisere armer og hjernenerveinnervert muskulatur initialt (1). Ofte er klinikken ledsaget av forbigående stivhet i nakke og rygg tidlig i forløpet, og med opphør innen dager. AMAN er, som betegnelsen indikerer, dessuten et rent motorisk syndrom (1, 3), og involverer sjelden sensoriske symptomer eller funn (2, 6). Forenlig med manglende påvirkning av afferente nervefibre, ser man bevarte senereflekser inntil svakhet er alvorlig nok til å hindre fasisk muskelkontraksjon (1, 6, 14). AMAN er også assosiert med hyperrefleksi (14), selv om svake eller utslukkede reflekser er det vanlige. Til tross for disse mindre unntakene, artet det kliniske forløpet og remisjonsfasen ved AMAN seg relativt likt som ved AIDP. Symptomene ved AMSAN er forenlig med affeksjon av motoriske og sensoriske fibre, og er en nevropati med uttalt aksonal degenerasjon med forsinket og hos voksne ufullstendig tilheling. De aksonale variantene påvirker bare i mild grad det autonome nervesystemet. AMSAN innebærer oftest et hurtigere og langt mer alvorlig forløp enn AMAN og AIDP, med hyppige hjernenerveutfall og lammelse av respirasjonsmuskulatur, der de fleste pasientene er i behov av mekanisk ventilering innen få dager (3, 6).

6.3.2 Miller Fisher syndrom. Miller Fisher syndrom presenterer seg i typiske tilfeller med en klinisk triade bestående av oftalmoplegi, ataksi og arefleksi (2, 3, 6, 14). Tilstanden kan også sjeldnere begrense seg til én eller to av disse. Siden det er en sjelden tilstand, er de fleste studiene på dette temaet foretatt med små utvalg. En forutgående infeksjon er i en studie rapportert hos en stor andel av pasientene (ca. 80 %), og hos 90 % av disse i form av luftveisinfeksjon. Gjennomsnittlig intervall mellom oppstart av infeksjon og nevrologiske symptomer var i dette materialet én uke (19). Det første nevrologiske symptomet er oftest diplopi, tett fulgt av gangforstyrrelser av varierende alvorlighetsgrad som ledd i ataksi (19, 20). Disse kan også debutere samtidig. De fleste pasientene har bilateral, relativt symmetrisk oftalmoplegi, men tilstanden kan også være unilateral (20). Oftalmoplegien er variert og kan omfatte konvergens- og divergensforstyrrelser, abducensparese og internukleær oftalmoplegi. Andre beskrevne oftalmologiske forstyrrelser inkluderer ptose, øyelokksretraksjon, lysskyhet, nystagmus, mydriasis og opticusnevritt (19, 20, 21). Omtrent 25 % av pasientene utvikler mild grad av muskelsvakhet (6). Andre vanlige kliniske manifestasjoner er facialisparese og bulbær parese, hodepine, svimmelhet, parestesier, dysestesier og smerter periokulært, i rygg og ekstremiteter (2, 3, 19, 21). Tegn til autonom nevropati kan forekomme, men er mindre alvorlig og mindre hyppig enn ved de øvrige undergruppene (20). Gjennomsnittlig symptomprogresjon var i ett materiale av ca. en ukes varighet (19). Det typiske forløpet av MFS er monofasisk, men tilstanden kan progrediere og pasienten utvikle symptomer og funn som overlapper med andre former for GBS, særlig AIDP. Videre kan pasienten utvikle Bickerstaff hjernestamme-encefalitt (BBE), som er en tilstand nært beslektet med MFS og karakterisert av oftalmoplegi, ataksi, nedsatt bevissthetsnivå og hyperrefleksi. I tillegg kommer funn typiske for klassisk GBS, særlig kraftsvikt i ekstremitetene, men også sensoriske funn og ikke-okulære hjernenerveutfall. MFS og BBE har flere likhetstrekk utover klinikken. Pasientene har forhøyede GQ1b-antistoffer, begge oppstår etter en forutgående infeksjon, og resultater fra store MR- og nevrofysiologiske studier tyder på at disse tilstandene kan danne et

kontinuerlig spektrum med varierende affeksjon av det sentrale og perifere nervesystem (20, 21).

7. Supplerende undersøkelser

Av supplerende undersøkelser til hjelp for å stille diagnosen GBS finnes analyse av cerebrospinalvæske, elektrofysiologiske undersøkelser samt MR-undersøkelser.

7.1 Analyse av cerebrospinalvæske

Spinalpunksjon viser vanligvis forhøyet totalprotein ledsaget av normalt antall mononukleære hvite blodceller (albuminocytologisk dissosiasjon). Forhøyet totalprotein kan skyldes økt permeabilitet av blod-nerve-barrieren på de proksimale nerverøttene. De mononukleære hvite blodcellene kan også være lett forøket, men skal vanligvis ikke overstige 50 celler/uL (5, 6). Disse funnene er ikke spesifikke for GBS, men kan understøtte den kliniske mistanken. Man bør revurdere diagnosen dersom celletallet overstiger 50 celler/uL (6, 14). Ved å utføre en spinalpunksjon kan man dessuten utelukke visse andre sykdommer, for eksempel infeksjoner (22). En vanlig misoppfattelse er at totalprotein alltid er forhøyet ved GBS. Det er ofte normale funn tidlig i sykdomsforløpet, men etter to uker vil det hos over 90 % av pasientene være økt totalprotein i spinalvæsken. Noe lignende ser man ved Miller Fisher syndrom, der antallet pasienter med forhøyet totalprotein øker fra 25 % i den første uken til 84 % i den tredje uken.

Nyere studier har vist at blant annet haptoglobin, alfa-1-antitrypsin, apolipoprotein og nevrofilamenter også er forhøyet hos GBS-pasienter, men om disse funnene har noen patogenetisk eller klinisk relevans er foreløpig uvisst (7).

7.2 MR-undersøkelser

MR av hjernen og spinalkanalen brukes vanligvis for å utelukke sykdommer som etterligner GBS, for eksempel myelopatier, særlig myelitt, eller infiltrative/kompresjonsbetingede perifere nevropatier. MR kan også understøtte diagnosen av GBS dersom man påviser kontrastoppladning av involverte nerverøtter eller hjernenenerver (2). Fortykkelse og kontrastoppladning i cauda equina-røtter på MR har blitt vist å være til stede hos over 95 % av pasienter med typisk GBS (23). Byun *et al.* (24) antydte at oppladning av ventrale nerverøtter er det vanligste funnet ved GBS, men ikke alle studier har konkludert med det samme. I en studie var det dobbelt så mange pasienter med diffus oppladning av både ventrale og dorsale nerverøtter som pasienter med oppladning kun av ventrale nerverøtter (22). Også for MR av hjernen har det vært tvetydige funn. En studie fant kontrastoppladning i minst én hjernenerve hos 5 av 6 pasienter, mens i en annen studie, som utførte MR på 26 av 40 pasienter med GBS, fant man ingen patologi i hjernenervene (23).

Det har også blitt diskutert om graden av kontrastoppladning samsvarer med graden av klinikk. Selv om det har blitt rapportert en slik korrelasjon, fant ikke Yikilmaz *et al.* (25) denne i sine studier. Zuccoli *et al.* (23) påviste oppladning i nervus facialis hos kun 1 av 5 pasienter med facialisparese. De fant også oppladning i nervus oculomotorius hos tre pasienter, men kun av én disse hadde oftalmoplegi. Dette antyder også at kontrastoppladning ikke nødvendigvis korrelerer med de kliniske symptomene.

7.3 Nevrofysiologiske undersøkelser

Elektrofysiologi spiller en avgjørende rolle når det gjelder diagnostikk, klassifikasjon av undergrupper og med tanke på prognose hos GBS-pasienter (26). I de siste tre tiårene har flere sett med diagnostiske kriterier vært foreslått både for AIDP, AMAN og AMSAN.

I 1916 beskrev Guillain, Barré og Strohl de viktige trekkene ved sykdommen (27). Til tross for denne nøyaktige originale beskrivelsen av tilstanden, kom de neste tiårene stadig flere sykdommer inn under GBS-begrepet og eponymet ble etter hvert brukt om enhver form for polynevritt. GBS-begrepet risikerte å bli meningsløst, og man så behov for eksakte diagnostiske kriterier. AMAN og AMSAN ble først anerkjent som GBS-undergrupper på 1990-tallet. Før denne tid ble GBS regnet som synonymt med AIDP (26). AIDP, AMAN og AMSAN er vanskelig å skille rent klinisk.

7.3.1 Nevrografi. Nevrografi (elektronevrografi, ENG) måler flere parametre for motoriske og sensoriske nerver (motorisk og sensorisk nevrografi) ved hjelp av elektrisk stimulering og registrering. For både motoriske og sensoriske nerver måles amplitude og ledningshastighet. Amplituden for motoriske nerver er egentlig amplituden generert av muskelen man registrerer over (CMAP, compound muscle action potential). For motoriske nerver måles i tillegg distal motorisk latenstid, som er tiden fra elektrisk stimulering distalt til start av motorisk svarpotensial. Distal motorisk latenstid er dermed blant annet et uttrykk for ledningshastighet helt distalt i nerven. Når man stimulerer en nerve kunstig, som ved nevrografi, ledes signalene samtidig ortodromt og antidromt. For de motoriske nervene vil de antidrome signalene nå forhorncellene i ryggmargen. En liten fraksjon av disse forhorncellene svarer på dette ved å fyre et nytt signal, som fanges opp ved registreringen som en senere respons. Dette kalles F-responser. F-responsene kan dermed påvirkes av forhold langs hele nerven. Dersom nevrografi viser normale forhold distalt i nerven, vil patologiske F-responser være uttrykk for patologi lenger proksimalt. Ved GBS vil dette ofte gjenspeile patologi helt proksimalt i nerven, det vil si i nerverøttene. En motorisk nerve skal alltid stimuleres to steder, dette blant annet for å finne ledningshastighet mellom stimuleringspunktene. Dersom amplituden man registrerer over muskelen ved proksimal stimulering (proksimal amplitude) er vesentlig lavere enn den amplituden man finner ved stimulering lengre distalt (distal amplitude), kan dette være tegn på ledningsblokk (partielt ledningsblokk). Manglende F-responser kan også være tegn på ledningsblokk. Dersom proksimal amplitude er av vesentlig lenger varighet enn distal amplitude, kan dette være tegn på temporal dispersjon.

Grovt sett kan man si at tegn på demyelinisering ved nevrografi kan være følgende:

1. Redusert motorisk eller sensorisk ledningshastighet
2. Forlenget distal motorisk latenstid
3. Forsinkede F-responser eller bortfall av F-responser
4. Ledningsblokk
5. Temporal dispersjon.

Tegn på aksonal affeksjon er i hovedsak lav motorisk eller sensorisk amplitude (28).

7.3.2 Elektromyografi. Ved elektromyografi (EMG) registreres elektrisk aktivitet i muskler, både ved arbeid og i hvile. Ved undersøkelse av muskelen i hvile ser man etter patologisk spontanaktivitet som blant annet omfatter denervasjonsaktivitet. Denervasjonsaktivitet ses i form av positive skarpe potensialer, fibrillasjonspotensialer og komplekse repetitive utladninger. Dette kan ses ved flere former for nevropati og ulike myopatis. Ved nevropatier ses dette som tegn på aksonal skade på grunn av denervering av muskelfibre. Dette kan ved GBS ses både ved primære aksonale former og ved AIDP med sekundær aksonal skade. Fra slik denervering skjer, til man kan registrere denervasjonsaktivitet ved EMG, kan det imidlertid ta opp til 2-3 uker (28). EMG hjelper derfor ikke til undergruppeklassifisering av GBS i tidlig sykdomsfase. Ved EMG under muskelkontraksjon ser man på den elektriske aktiviteten fra ulike motoriske enheter (motor unit potentials, MUP'er). Man kan ved nevropatier med aksonskade finne såkalte kronisk nevrogene forandringer i form av høye og brede MUP'er eller brede, polyfasiske MUP'er. Kronisk nevrogene forandringer skyldes reinnervasjon (28) og tar lenger tid å utvikle, slik at heller ikke dette hjelper ved undergruppediagnostikk i tidlig sykdomsfase. Under muskelkontraksjon ser man også på rekrutteringsmønsteret. Rekrutteringsmønsteret viser hvordan nye motoriske enheter rekrutteres ved økende muskelkontraksjon. Dette kan vurderes i akutt fase av sykdommen. Ved perifere nevrogene lidelser, som for eksempel GBS, vil paretisk muskulatur vise et såkalt redusert rekrutteringsmønster med et mindre antall MUP'er ved en viss kontraksjonsgrad enn normalt, men de tilstedeværende MUP'ene vil ha høy fyringsfrekvens. Ved pareser forårsaket av lidelser i sentralnervesystemet og ved funksjonelle pareser vil rekrutteringsmønster også være redusert, men med lavere fyringsfrekvens av MUP'ene. Ved myopatis kan man se økt rekrutteringsmønster, med rikelige antall ulike MUP'er ved relativt lav kontraksjonskraft (28).

7.3.3 Elektrofysiologiske diagnosekriterier

7.3.3.1 AIDP. I kronologisk rekkefølge er diagnostiske sett av nevrografiske kriterier for AIDP utviklet av følgende forfattere: Asbury *et al.* i 1978, Albert *et al.* i 1985, Cornblath *et al.* i 1990, Ho *et al.* i 1995 og Hadden *et al.* i 1998. Både kriteriene utviklet av Ho *et al.* og av Hadden *et al.* (tabell 1) er egentlig modifiserte utgaver av kriteriene utviklet av Albert *et al.* (26). De nevrografiske kriteriene omfatter kun motoriske nerver. Imidlertid er det ved AIDP funnet unormal sensorisk nevrografi i nervus medianus og nervus ulnaris hos 85 % av pasientene (26).

7.3.3.2 AMAN. Både Ho *et al.* og Hadden *et al.* har utviklet tilleggskriterier for AMAN. Disse tilleggskriteriene er for tiden de mest brukte kriteriene for å skille AIDP og AMAN (angitt i tabell 1) (26).

	Ho <i>et al.</i> (1995)	Hadden <i>et al.</i> (1998)
Kriterier for AIDP	Må ha ett av de følgende kriteriene i minst to nerver	Må ha ett av de følgende kriteriene i minst to nerver
Motorisk ledningshastighet	<90 % av nedre normalgrense og <85 % dersom distal motorisk amplitude er <50 % av nedre normalverdi	<90 % av nedre normalgrense og <85 % dersom distal motorisk amplitude er <50 % av nedre normalverdi
Distal motorisk latenstid	>110 % av øvre normalverdi og >120 % dersom distale amplitude er lavere nedre grenseverdi	>110 % av øvre normalverdi og >120 % dersom distale amplitude er lavere enn nedre grenseverdi
Temporal dispersjon	Til stede	Ikke vurdert
Ledningsblokk	Ikke vurdert	Ratio mellom proksimal og distal motorisk amplitude <50 % med samtidig distale amplitude >20 % av nedre grenseverdi
F-latenstid	>120 % av øvre grenseverdi	>120 % av øvre grenseverdi
Kriterier for AMAN	Ingen tegn på demyelinisering som angitt ovenfor	Ingen tegn på demyelinisering som angitt ovenfor, bortsett fra i én nerve dersom distal amplitude er <10 % av nedre grenseverdi
	Distal motorisk amplitude <80 % i to nerver	Distal motorisk amplitude <80 % i to nerver

Tabell 1:
Kriterier for AIDP og AMAN ved nevrografi.

7.3.3.3 AMSAN. Følgende kriterier brukes for tiden for AMSAN: 1. Det skal ikke være tegn på demyelinisering. 2. Distal motorisk amplitude skal være <80 % av nedre grenseverdi. 3. Man skal finne reduksjon av sensorisk amplitude til <50 % av nedre grenseverdi i minst to nerver (26).

7.3.3.4 Miller Fisher syndrom. Ved MFS er det flere problematiske aspekter når det gjelder elektrofysiologi. Patologiske elektrofysiologiske funn er variable og ikke så konsistente som ved øvrige undergrupper av GBS. Det er fortsatt kontroversielt hva som er den primære patologien i nervedysfunksjonen (aksonal, demyeliniserende eller nevromuskulær overgang). Selv om perifer nervedysfunksjon kan demonstreres hos de fleste pasienter, er unormale funn likevel spredte og kan være minimale hos enkelte pasienter. Det er nå en økt erkjennelse av at MFS og Bickerstaff hjernestamme-encefalitt er i hver sin ende av et kontinuerlig spektrum. Ulike kombinasjoner av perifere og sentrale nevrogene funn, både klinisk og elektrofysiologisk, kan derfor forventes å finnes (29). Av det ovennevnte forstår man at det ikke er noen klare elektrofysiologiske kriterier for MFS.

Motorisk nevrografi av ekstremitetene er i de fleste tilfeller normal, men man kan også finne forlenget distal latenstid, redusert ledningshastighet og reduksjon i amplitude. Disse funnene er imidlertid milde. Typiske funn for ervervede demyeliniserende polynevropatier, som markert temporal dispersjon og ledningsblokk, ses aldri. Ved MFS

er oftalmoplegi et obligat funn. Imidlertid har man ofte kliniske funn fra andre hjernenerver, for eksempel facialisparese og bulbære symptomer. Mulighet for elektrofysiologi av hjernenervestrukturer er nokså begrenset. Ett unntak er nervus facialis, hvor man har funnet redusert motorisk amplitude ved nevrografi. En annen elektrofysiologisk metode for undersøkelse av denne nerven er transkranial magnetisk stimulering (TMS) hvor man hos en MFS-pasient fant patologi lengre proksimalt i nerven, slik man ser ved Bells parese. Imidlertid er TMS en lite tilgjengelig undersøkelsesmetode (29).

Elektrofysiologisk blunkerefleks kan være patologisk ved MFS. Blunkerefleksen er sammensatt av både sentrale og perifere komponenter. Patologisk blunkerefleks har vært vist hos en pasient med bilateral facialisparese med normal motorisk nevrografi av nervus facialis. Dette kan være uttrykk for en proksimal og/eller sentral lesjon (29). Sensorisk nevrografi hos MFS-pasienter viser vanligvis lave amplituder, og dette er et mer dominerende funn enn redusert ledningshastighet (28, 29). Imidlertid kan man en sjelden gang ha normal sensorisk nevrografi hos ataktiske pasienter. Man har postulert at dette skyldes selektiv påvirkning av afferente fibre av type Ia i muskelspolen, mens man ved sensorisk nevrografi måler type II afferente sensoriske fibre. Noe som kan støtte denne teorien, er immunlokalisering av GQ1b i muskelspoler hos mennesker (29).

7.3.4 Tidlige elektrofysiologiske funn ved GBS. Ved AIDP er demyeliniseringen mest uttalt proksimalt og distalt. Dette gir seg utslag i henholdsvis forsinkede eller manglende F-responser og forlenget motorisk distal latenstid.

Flere studier har vist at patologiske F-responser er det mest sensitive funnet ved tidlig fase, noe som kunne antyde at sykdommen starter proksimalt. Imidlertid viser en studie fra 2011 like hyppig forekomst av patologiske F-responser (55 %) som av forlenget distal motorisk latenstid og lav distal motorisk amplitude (30). Studien var gjort innen 4 dager etter sykdomsdebut og omfattet både demyeliniserende og aksonale former for GBS. Andre hyppige nevrografiske funn i denne studien var lav sensorisk amplitude (44 %), unormal blunkerefleks (44 %), redusert motorisk ledningshastighet (33 %) og temporal dispersjon (30 %). Ledningsblokk ble kun funnet hos 17 %. Ved GBS ser man ofte normale nevrografiske funn for nervus suralis ("sural sparing"), noe som kan være til hjelp i differensialdiagnostikken av flere andre perifere nevropatier. I ovennevnte studie ble "sural sparing" funnet hos 89 % av pasientene. Det skal i denne sammenheng nevnes at selv om nevrografi av nervus suralis er normal, kan likevel nerven være involvert i sykdommen (30).

Sensitiviteten ved nevrografi øker ved økende sykdomsvarighet. En studie av AIDP-pasienter hvor nevrografi var utført innen 10 dager etter symptomdebut, viste patologiske F-responser hos 90 %, redusert motorisk ledningshastighet hos 84 %, forlenget distal motorisk latenstid hos 71 % og unormal distal motorisk amplitude hos 63 % (30). Studien konkluderte videre med at nevrofysiologiske undersøkelser som blir gjort i tidlig fase hos AIDP-pasienter, ofte avdekker abnormaliteter som ikke er spesifikke for primær demyeliniserende nevropati. Å skille de ulike undergruppene av GBS ved tidlig nevrografi er ofte vanskelig (30).

7.3.5 Nevrografiske fallgruver i undergruppediagnostikk. Lav distal motorisk amplitude ved GBS kan skyldes flere årsaker. Det mest nærliggende å tenke seg er at det

foreligger en aksonal degenerasjon, enten primær som ved AMAN og AMSAN, eller også sekundær til AIDP. Imidlertid kan lav distal motorisk amplitude også skyldes distal demyelinisering. På grunn av nerveineksitabilitet kan tidlig alvorlig demyelinisering ligne akutte aksonale former (30). Likeledes kan man ved svært lave motoriske amplituder grunnet aksonal degenerasjon se forlenget distal motorisk latenstid, forsinkede F-responser og redusert ledningshastighet, altså forandringer man vanligvis ser ved demyeliniserende tilstander (26).

Ledningsblokk har tradisjonelt sett blitt sett på som tegn på demyelinisering. Imidlertid er det flere patofysiologiske muligheter for å utvikle ledningsblokk. Ledningsblokk benytter man seg for eksempel av ved lokalanestetika ved å blokkere natriumkanaler i nervene. De senere årene har man blitt klar over at man ved AMAN kan utvikle ledningsblokk. Disse pasientene kan i tillegg ha forlenget distal motorisk latenstid og manglende F-responser. Dette skyldes trolig nedsatt konduksjon ved ranvierske innsnøringer grunnet antistoffer mot gangliosider, gjerne ved blokkering av de tykkeste og raskest ledende nervefibrene. Noen AMAN-pasienter utvikler aksonal degenerasjon, mens andre har reversibel ledningssvikt uten påfølgende aksonal degenerasjon. Å skille en AIDP-pasient fra en AMAN-pasient med ledningssvikt kan rent elektrofysiologisk være umulig i tidlig fase, men gjentatte nevrografier kan gi svar. Ved AIDP vil man ved oppløsning av ledningsblokk se tegn på demyelinisering som nedsatt ledningshastighet eller temporal dispersjon (26,32). I en italiensk studie av GBS-pasienter hvor man gjentok nevrografi, viste den første undersøkelsen AIDP i 65-67 % av tilfellene, AMAN eller AMSAN i 18 % av tilfellene og ubestemmelig type i 14-16 % av tilfellene (variasjon i tallene skyldes at man brukte både Hos og Haddens kriterier). Ved oppfølging endret 24 % av pasientene undergruppe: AIDP ble redusert til 58 %, aksonale former økte til 38 % og ubestemmelige ble redusert til 4 %. Hovedårsaken til endringen var funn av reversibel ledningssvikt som tegn på aksonal patologi (33).

Selv om AMAN per definisjon er en ren motorisk nevropati, ser man hos enkelte pasienter sensoriske symptomer og lette avvik ved sensorisk nevrografi. En oppfølgingsstudie har vist sensorisk påvirkning ved nevrografi hos 69 % av AMAN-pasienter. En god del av disse hadde ved gjentatt nevrografi klar økning av sensoriske amplituder i nerver hvor sensorisk amplitude allerede ved første nevrografi var innenfor det normale. Ett av inklusjonskriteriene for AMAN, var at det skulle foreligge normal sensorikk rent klinisk. De sensoriske funnene ved nevrografi var altså ikke alvorlige nok til å gi sensoriske symptomer. Studien viste videre at reversibel ledningssvikt kunne være til stede i sensoriske fibre både ved AMAN og AMSAN (34). Siden AMAN med aksonal degenerasjon, AMAN med reversibel ledningssvikt og AMSAN deler en felles immunologisk profil og elektrofysiologiske trekk, antar flere forfattere at AMAN og AMSAN representerer et kontinuum i det aksonale GBS-spekteret (26, 34).

7.3.6 Elektrofysiologi og prognose. Funn ved nevrografi og EMG kan, hos voksne, si noe om prognose ved GBS. Tegn på utbredt aksonal skade med gjennomsnittlig reduksjon av distale motoriske amplituder til <20 % av det normale ved nevrografi samt utbredt denervasjonsaktivitet ved EMG, er et dårlig prognostisk tegn både med tanke på langsommere tilheling og sekveler. Funn som ved demyelinisering, slik som temporal dispersjon og ledningsblokk, er imidlertid ikke assosiert med dårlig prognose (6,15). Én studie (30) peker imidlertid på at tidlig funn av forlenget distal motorisk latenstid i en slik utstrekning at det er forenlig med demyelinisering, indikerer dårligere prognose.

8. Behandling

GBS er en paraplybetegnelse som omfatter AIDP, AMAN, AMSAN og MFS. I løpet av de siste 15 årene er det publisert et antall store randomiserte, kontrollerte studier av immunterapi som behandling av AIDP (1). Mange av de tidligere behandlingsstudiene skilte ikke spesifikt mellom variantene, eller man ekskluderte pasienter med aksonale former. På bakgrunn av epidemiologi, er det sannsynlig at studier fra Europa og Nord-Amerika stort sett besto av pasienter med AIDP. I senere år er det publisert enkelte studier som tar for seg behandling av pasienter med AMAN, AMSAN og MFS (35). Det er utviklet flere skalaer for å beskrive forløp og effekt av behandling ved GBS. Vi har valgt å holde oss til "GBS disability score", som er en 7-trinns skala bestående av følgende: 0 = ingen symptomer, 1 = lite symptomer, kan løpe, 2 = kan gå 10 meter uten støtte, 3 = kan gå 10 meter med støtte, 4 = sengeliggende, 5 = respiratortrengende, 6 = død. Behandlingen av GBS består av støttebehandling, sykdomsmodulerende behandling og rehabilitering. Det er funnet to behandlingsalternativer med sykdomsmodulerende virkning: plasmaferese (PE = plasma exchange) og intravenøs administrering av immunglobuliner (IVIg).

8.1 Støttebehandling

På grunn av den dramatiske og raske forverrelse som kan forekomme, skal alle pasienter med mistanke om GBS innlegges i sykehus (1, 36). I akutfasen er det nødvendig med observasjon av respirasjon, hemodynamiske parametre (puls, blodtrykk) og væskestatus på grunn av faren for autonom påvirkning. Pasienten bør monitoreres med kontinuerlig EKG (telemetri) grunnet fare for hjertearytmier (3, 15, 37). Ved påvirket sirkulasjon med blodtrykksfluktuasjoner bør det anlegges arteriekran (15, 37). Hypotensjon kan vanligvis behandles med væskeinfusjon, eventuelt lavdose inotropisk sympatomimetikum ved manglende effekt. Ved autonom dysfunksjon må dog vasoaktive substanser brukes med forsiktighet på grunn av mulig hypersensitivitet som følge av denervering, og det anbefales korttidsvirkende medikamenter i lavdose. Alvorlig hypertensjon kan behandles med labetalol (alfa/beta-antagonist), esmolol (beta-1-antagonist) eller nitropreparater. Sinustachycardi er en svært vanlig komplikasjon (37 % av tilfellene), men trenger ingen behandling (15).

Årvåkenhet er nødvendig ved overvåkning av respirasjon, da forverringer på bakgrunn av progredierende kraftsvikt kan utvikle seg svært raskt (15). I norske sykehus kombineres ofte pulsoksymetri med PEF-målinger og blodgassanalyser. Observasjon av vitalkapasitet eller FEV₁ er også sentralt ved påvirket respirasjon (15), og ved fallende verdier må luftveier opprettholdes gjennom mekanisk ventilering som CPAP-, BIPAP- eller respiratorbehandling (37). Det er derfor flere grunner til at pasienten ofte bør tas hånd om i intensiv- (36, 37) eller intermediaæravdelinger, alt avhengig av sykdommens alvorlighetsgrad. Mildt affiserte pasienter kan også innlegges i vanlige avdelinger med telemetri og 4-timers-kontroller av blodtrykk og PEF (1).

Til immobiliserte pasienter bør det gis tromboseprofylakse med for eksempel lavdose dalteparin og støttestrømper for å forebygge dyp venetrombose og lungeemboli (1, 3, 14, 15, 35, 37). Pasienten bør vendes og holdes i størst mulig aktivitet for å unngå liggesår og leddkontrakturer (37), og det bør vurderes lungefysioterapi for å forebygge

infeksjoner. Sengen bør være elevet med 30 grader for å fremme drenasje og ekspansjon av lungevev. Aspirasjon og underernæring kan være mulige konsekvenser av immobilisering, dysfagi og nedsatt motilitet i ventrikkelen. Svelgfunksjon bør testes, og ved svikt av denne kan det være aktuelt å gi pasienten ernæringssonde (1, 37). Ved autonom påvirkning bør blærefunksjonen overvåkes, gjerne med ultralyd for måling av resturin (15). Ved facialispårese kan øyedråper og øyesalve samt lukking av øyelokk forebygge keratitt, som kan resultere i permanent sekvele (1).

Nevropatisk smerte forekommer i 40-50 % av tilfellene, gjerne tidlig i forløpet, og analgetisk behandling er ofte indisert. Enkle analgetika som paracetamol eller NSAIDs prøves gjerne først, men gir sjelden adekvat smertelindring (1, 15). Antiepileptika som gabapentin (15 mg/kg daglig) og karbamazepin (300 mg daglig) har vist seg å være virkningsfull analgetisk behandling (2, 14, 15, 37). Disse har vist seg å være minst like effektive som opioider, og sparer pasientene for alvorlige bivirkninger som obstipasjon, sedasjon og respirasjonshemning (37). De siste årene har også pregabalin (et nyere antiepileptikum til bruk mot nevrologiske smerter) vært på markedet. Ved vedvarende smerteproblematikk kan trisykliske antidepressiva også forsøkes (15). Flere ganger blir det likevel nødvendig å administrere opioide legemidler. Ved kommunikasjonssvikt er det viktig å finne et system for pasientkontrollert analgesi (1).

GBS-diagnosen ledsages ofte av frykt for paralyse og funksjonsnedsettelse. Informasjon til pasient og pårørende om sykdommen og dennes kort- og langtidsutsikter bør finne sted allerede i akutfasen, da pasientene raskt kan miste evnen til å kommunisere vanskelige spørsmål og behov (1).

8.2 Sykdomsmoderende behandling

8.2.1 Plasmaferese. Plasmaferese var den muligheten som ble lansert først, og innebærer bruk av en maskin som filtrerer plasma ut av blodet. Videre fjernes immunkomplekser, patologiske autoantistoffer og komplement fra plasma, enten ved hjelp av sentrifugale separatorer, eller ved filtrering over en semipermeabel membran. Til slutt reinfunderes rensset plasma tilbake til pasienten (5, 15, 37). Virkningen av PE oppnås sannsynligvis ved at man eliminerer patologiske autoantistoffer som kan indusere nerveskade og inhibere regenerering av skadde nerver (38).

Randomiserte studier har vist at behandlingen fremskynder tilheling og forbedrer langtidsprognosen hos GBS-pasienter med moderat og alvorlig klinikk (1, 39). En stor, fransk studie viste at PE også kan ha effekt på motorisk tilheling hos mildt affiserte som kan gå, men ikke løpe. Dette er ikke bekreftet av randomiserte, placebo-kontrollerte studier, men kan være viktig, da en retrospektiv studie har vist at disse pasientene ofte ender opp med sekveler (7, 39). En oppdatert metaanalyse av seks randomiserte, kontrollerte studier som sammenlignet PE med støttebehandling, har vist signifikante forbedringer av utfallsmål på kort og lang sikt i PE-gruppen: Etter fire uker hadde en større andel av pasientene gjenvunnet gange med og uten støtte, og det var redusert behov for og kortere varighet av mekanisk ventilering. I fem av studiene var det større forbedringer på funksjonssviktskalaer i PE-gruppen enn i kontrollgruppen. I den ene studien som tok for seg mildt affiserte pasienter, var tiden til motorisk tilfriskning signifikant kortere enn i kontrollgruppen. Etter ett år hadde en høyere andel gjenvunnet

full muskelstyrke, og det var mindre sannsynlighet for alvorlig motorisk sekvele og tilbakefall av symptomer (15, 35). Fire andre studier viste god effekt av plasmaferese gjennom signifikant forbedring av funksjonsnedsettelse og økt andel av pasienter som gjenvant full muskelstyrke innen ett år. I fem randomiserte studier ble prosentandelen pasienter med behov for mekanisk ventilering etter fire uker redusert fra 27 % til 14 % (3, 14). Det foreligger også data som tyder på at tidlig plasmaferese forhindrer progresjon til mer alvorlige sykdomsstadier (1).

Plasmaferese gis vanligvis som 4-6 behandlinger over 8-10 dager. Det bør initieres så tidlig som mulig og er mest effektiv innen syv dager, men er funnet å ha effekt ved oppstart opptil 30 dager etter symptomdebut (3, 14, 15, 35, 37). For mildt affiserte (kan gå uten støtte, men ikke løpe) har man funnet at det var bedre effekt av to sesjoner med plasmautskifting enn ingen. For moderat (kan ikke stå uten støtte) og alvorlig (ventilerte) affiserte var fire sesjoner bedre enn to, og seks var ikke bedre enn fire (2, 5, 15, 35, 37, 38). Pasienten må observeres under behandling, da det er fare for hypotensjon, infeksjon, blødning og elektrolyttforstyrrelser som hypokalsemi (15, 35). Det er også beskrevet komplikasjoner som lungeemboli, sepsis og anafylaktisk sjokk. Brystmerter, takykardi, bradykardi, feber, utslett, kløe, kvalme, oppkast, ansiktsrødme og svimmelhet er andre bivirkninger som kan forekomme (35). Kontraindikasjoner mot behandling er større koagulasjonsforstyrrelser, ustabile kardiovaskulære tilstander, infeksjoner og graviditet (2).

8.2.2 Intravenøse immunglobuliner. Det andre behandlingsalternativet for GBS er IVIg. Immunglobulinene som benyttes er isolert fra normalt serum hos flere donorkilder, og infunderes for å motvirke pasientens egne autoantistoffer (35, 37). Foreløpig er det bare delvis kartlagt hvordan IVIg-behandling virker, men den utøver trolig effekt gjennom ulike virkningsmekanismer: a) modifisering av den humorale immunresponsen ved å undertrykke produksjon av antistoffer og fremme nøytralisering av autoantistoffer; b) inhibisjon av komplementaktivering, cytokinproduksjon og dannelselse av MAC (membrane attack complex), og dermed redusert komplementmediert celledskade; c) endret ekspresjon og funksjon av Fc-reseptorer på makrofager; d) forstyrret aktivering og effektorfunksjoner av T- og B-celler. Sannsynligvis beskytter disse prosessene mot nerveskade med segmental demyelinisering og aksonal degenerasjon (14, 15, 35, 38).

Randomiserte, kontrollerte studier har vist at IVIg-behandling har like god effekt som plasmaferese, både med tanke på korttids- og langtidsprognose (jfr. avsnitt "PE eller IVIg?"). Det foreligger imidlertid ingen gode sammenligninger med placebo (15, 40). Tre studier utført med barn som pasientmateriale, har påvist signifikant raskere gjenvinning av muskelstyrke etter IVIg-behandling sammenlignet med støttebehandling (39, 40). Som antydnet under plasmaferesebehandling, forhindrer også IVIg sannsynligvis progresjon til mer alvorlig sykdom (1). Det er indikasjon for behandling med IVIg hos pasienter med GBS i moderat og alvorlig grad, dvs. GBS disability score 3 og høyere. Mildt affiserte pasienter (kan gå med eller uten støtte) er for det meste utelatt fra studiene, og indikasjonen for behandling hos disse er usikker (7). Det kan derfor være behov for flere studier for å avgjøre om IVIg har effekt hos mildt affiserte.

Standard dosering av IVIg er 0,4 g/kg daglig i fem dager (5, 15). Studier av IVIg-behandling har for det meste inkludert pasienter med sykdomsvarighet mindre enn to

uker, slik at effekten ved oppstart av behandling senere enn dette er usikker (3, 14). Under infusjon skal vitale parametre observeres hvert 15. minutt den første timen, og deretter med jevne mellomrom. Markører på nyrefunksjon bør kontrolleres før og under behandling, og det er viktig med adekvat hydrering (2, 35). En mindre studie der pasienter ble randomisert til enten 3- eller 6-dagers behandling med IVIg, indikerer at pasienter med alvorlig forløp har bedre effekt av lenger behandlingsvarighet. For pasienter med respirasjonssvikt, var tilhelingshastigheten signifikant forbedret (15). Det er planlagt en studie som sammenligner en 2. dosering av IVIg med placebo hos pasienter med dårlig prognose (7, 15, 41).

En retrospektiv farmakologisk studie har vist at det er store individuelle forskjeller i økning av serumnivåer av IgG (serum-IgG) etter IVIg-behandling, og at pasienter med lav økning i serum-IgG etter standard dosering brukte signifikant forlenget tid på å gjenvinne funksjonsnivå sammenlignet med pasienter med større økning (42, 43, 44). Dette kan tale for at en høyere eller gjentatt IVIg-dosering kan ha effekt hos pasienter med liten økning i serum-IgG, men er foreløpig bare en hypotese (15).

Bivirkninger av IVIg-behandling er vanligvis beskjedne og forekommer hos mindre enn 10 % av pasientene (2). Blant bivirkningene opptrer hyppigst hodepine, frysninger, feber, tremor, kvalme, oppkast, myalgi, uvelhet, hudutslett, hemolytisk anemi og hepatitt. Mye sjeldnere komplikasjoner er anafylaksi, aseptisk meningitt, venøs trombose, hjerneslag, hjerteinfarkt og akutt nyresvikt (2, 14, 15, 35). Behandlingen medfører en teoretisk risiko for overføring av virus, prioner eller andre infeksiose agens (39). IVIg øker viskositeten i serum, og kan øke risikoen for tromboemboliske komplikasjoner. Behandlingen kan derfor være relativt kontraindisert hos pasienter med økt serumviskositet, høye nivåer av triglyserider eller hypergammaglobulinemi. Den bør også brukes med forsiktighet hos pasienter med nylig gjennomgått dyp venetrombose (2).

8.2.3 PE eller IVIg? Sammenlignende studier har vist at plasmaferese- og IVIg-behandling har like god effekt i behandlingen av GBS, og det har ikke gitt noen bedring av effekt å kombinere behandlingene (3, 5, 7, 14, 15, 35, 39, 40, 42). Fire randomiserte, kontrollerte studier har demonstrert jevn god effekt av IVIg og PE når det gjelder å redusere varighet av mekanisk ventilering, forbedre grad av funksjonsnedsettelse etter fire uker, redusere varige funksjonsutfall og forhindre død (3, 7). En metaanalyse som har kombinert to slike studier, har funnet at det for parameterne forbedring av funksjonsnedsettelse, tid til å gjenvinne selvstendig gangfunksjon og andel av pasienter som ikke kunne gå etter ett år, ikke er noen signifikant forskjell mellom de to gruppene som fikk enten IVIg- eller PE-behandling (14). I en studie av 379 pasienter med alvorlig klinikk som ble randomisert til behandling med plasmaferese (5-6 seanser), IVIg (fem dager) eller plasmaferese etterfulgt av IVIg, påviste man ingen signifikante forskjeller i tilheling mellom noen av gruppene (15).

American Academy of Neurology anbefaler IVIg eller plasmaferese til pasienter som ikke kan gå på grunn av kraftsvikt, dersom behandlingen kan startes innen fire uker etter sykdomsdebut. Behandling anbefales også til pasienter som kan gå og innenfor samme tidsrom, dersom symptomene ikke er i regress. Behandling anbefales ikke til de som kun er mildt affisert, og der symptomene allerede er i tilbakegang. Valget av behandling avhenger av lokal tilgjengelighet, eventuelle kontraindikasjoner, individuelle

risikofaktorer og preferanser (15). Ofte prøves IVIg-behandling først fordi det er lett å administrere og har bred tilgjengelighet. Behandlingen tolereres bedre og har en gunstigere sikkerhetsprofil, med mindre risiko og komplikasjoner i forhold til plasmautskifting (5, 15). Det er i tillegg funnet større sjanse for at pasientene avbryter PE-behandling sammenlignet med IVIg (Treatment of GBS and clinical variants). I en stor studie utført av van der Meche *et al.* (45) fikk signifikant færre pasienter multiple komplikasjoner i den gruppen som var behandlet med IVIg, enn i gruppen behandlet med plasmaferese (39, 45). Der modalitetene er like tilgjengelige og det ikke finnes kontraindikasjoner, anbefaler UpToDate behandling med IVIg (15).

Etter behandling med IVIg eller PE, opplever 5-10 % av pasientene enten manglende behandlingsrespons eller tidlig tilbakefall etter initial bedring (behandlingsrelaterte fluktuasjoner) (7, 15, 35, 42). Forekomsten av dette er tilsvarende for PE- og IVIg-behandling (2). Det finnes ingen studier som har undersøkt om fornyet behandling av disse tilfellene har adderende virkning (15, 35). UpToDate anbefaler å observere pasientene i én uke etter at behandlingen er ferdig. For de som opplever manglende bedring eller videre forverring, er det foreslått å behandle på nytt med samme modalitet. Det frarådes å bytte fra IVIg til plasmaferese, fordi dette vil fjerne potensielt virkningsfulle sirkulerende immunglobuliner (15).

8.2.3.1 AMAN og AMSAN. I litteraturen finner man begrensede mengder data som tar for seg immunbehandling av AMAN og AMSAN. Enkelte retrospektive studier har funnet at pasienter med AMAN som fikk behandling med IVIg, hadde raskere tilheling enn pasienter som fikk plasmaferesebehandling. Videre er det gjort en studie av 44 AMAN-pasienter, der man ikke fant noen forskjell i tilhelingsrate mellom de som fikk IVIg- og PE-behandling.

Det er foreløpig ukjent hva som er det beste behandlingsvalget for AMSAN, men pga. tilstandens alvorlighet og manglende data, bør IVIg eller PE vurderes som fornuftige behandlingsalternativer (35).

8.2.3.2 Miller Fisher syndrom. Det er ikke gjort pålitelige undersøkelser for å studere effekten av PE- eller IVIg-behandling hos pasienter med MFS (7, 19, 46). Dagens kliniske retningslinjer gir ingen anbefalinger om bruk av immunmodulerende behandling (35), og det er behov for randomiserte, kontrollerte studier for å undersøke nytten av dette (46). En retrospektiv analyse av 92 pasienter viste at behandling med IVIg ikke hadde noen effekt på utfallsmål. På bakgrunn av at fjerning av pasientens patogenetiske anti-GQ1b-antistoffer kan være effektivt, har PE også vært forsøkt hos pasienter med MFS, uten at man retrospektivt har funnet sikker klinisk gevinst. Siden PE og IVIg er etablert som alternativer i behandlingen av GBS, bør dette imidlertid vurderes for de mest alvorlige former av Miller Fisher syndrom som overlapper med andre undergrupper og eventuelt progredierer til Bickerstaff hjernestamme-encefalitt (19, 20, 21). Siden man ikke har funnet effekt av kortikosteroider per oralt eller metylprednisolon intravenøst i behandlingen av andre undergrupper, antar man at dette heller ikke har noen virkning ved Miller Fisher syndrom (19). Grunnet tilstandens gode prognose med oftest spontan, relativt rask og komplett tilheling, vil målet med enhver terapeutisk intervensjon være begrenset til å fremskynde tilheling (46).

8.3 Annen sykdomsmodulerende behandling

8.3.1 Kortikosteroider. En systematisk oversikt fra 2010 av seks studier har sammenlignet effekten av kortikosteroider med placebo i behandlingen av GBS. Resultatet var at verken glukokortikoider per oralt (15) eller metylprednisolon intravenøst fremskyndet tilheling eller påvirket langtidsutsiktene hos pasienter med GBS (2, 3, 5, 14, 35, 39, 41, 47). Kortikosteroider medførte ingen bivirkninger utover forbigående forhøyelse av blodglukosekonsentrasjoner (1, 47). Fire mindre studier har derimot påvist signifikant mindre klinisk bedring etter glukokortikoider per oralt sammenlignet med ingen behandling (15). En randomisert, dobbeltblindet studie av metylprednisolon 500 mg intravenøst kombinert med IVIg i fem dager, viste ingen forskjell i det primære utfallsmålet - bedring etter fire uker - sammenlignet med IVIg-behandling alene (1, 2, 3, 7, 15, 35, 47, 48).

8.3.2 Interferon-beta, mykofenolat og hjernederivert nevrotrof faktor (BDNF). Enkelte andre immunmodulerende midler har vært forsøkt i behandlingen av GBS. Mindre studier har undersøkt behandling med IVIg kombinert med enten interferon-beta, mykofenolat eller hjernederivert nevrotrof faktor, men ingen av disse var assosiert med bedring i tilhelingshastighet (15, 35, 39). Det har også vært forsøkt å kombinere PE med filtrering av CSF uten effekt (39).

8.4 Rehabilitering

I akutfasen er daglig fysioterapi og øvelser med fulle bevegelsesutslag viktig for å forebygge forkortning av muskulatur og leddkontrakturer. Hos pasienter med behov for mekanisk ventilering, må lungefysioterapi utføres hyppig for å forebygge komplikasjoner. Det bør legges vekt på adekvat stilling av ekstremiteter, kroppsholdning og ernæring (15). Tilpasning av ortoser kan være nødvendig for optimal motorisk funksjon (2, 15). Der intubasjon og trakeotomi har funnet sted, er det ofte nødvendig at pasienten hjelpes med å gjenvinne tale- og svelgeevne (5).

Etter akutfasen er langvarig rehabilitering i tverrfaglige team av vesentlig betydning for hvordan det går med pasienten. Mange studier har vist at bedring av symptomer kan finne sted opptil 18 måneder etter diagnosetidspunktet. Omtrent 40 % av pasientene vil ha behov for rehabiliteringsopphold i sykehus (15, 37). Støttegrupper for pasient og familie kan spille en viktig rolle i rehabiliteringsprosessen (2).

9. Prognose

Langtidsutsiktene hos pasienter med GBS varierer mye og er vanskelig å forutsi (7, 42). Sykdomsforløp og effekt av behandling vurderes ofte ved hjelp av GBS disability score (jfr. kapittel 9). Erasmus GBS Outcome Score (EGOS) er en prognostisk modell basert på alder, fravær eller tilstedeværelse av diaré samt GBS disability score. EGOS-verdi innen to uker etter innleggelse benyttes til å anslå prognosen etter seks måneder (7). Ett poeng gis for hvert GBS disability score-poeng (1-5) ved to uker, og ytterligere poeng legges til som følger: 1 poeng for pasienter eldre enn 60 år, 0,5 poeng for pasienter mellom 41 og 60 år, og 0 poeng for pasienter som er 40 år eller yngre. I tillegg legges det til 1 poeng hvis pasienten opplevde forutgående diaré. Ved EGOS = 3 er det <5 % sannsynlighet for at pasienten ikke kan gå uten støtte etter seks måneder; ved EGOS = 4 er sjansen ca. 7 %; ved EGOS = 5 er sjansen ca. 25 %; ved EGOS = 6 er sjansen ca. 55 %; ved EGOS = 7 er sjansen ca. 85 % (14).

Negative prognostiske faktorer er høy alder, høy progresjonshastighet, alvorlig kraftsvikt med sengeliggende pasient, behov for mekanisk ventilering, grad av funksjonsnedsettelse, forutgående diaré/C. jejuni-serologi, fravær av forutgående øvre luftveisinfeksjon, lav økning i serum-IgG etter IVIg-behandling samt elektrofysiologiske tegn til utbredt aksonal skade (1, 2, 3, 7, 14, 15). Tegn til aksonal degenerasjon og dermed dårlig prognose (saktere tilheling og/eller alvorlig funksjonsnedsettelse) er gjennomsnittlig reduksjon av distale motoriske amplituder til <20 % av det normale ved nevrografi, samt utbredte fibrillasjonspotensialer ved EMG. Distale motoriske amplituder >20 % av normalt, ledningsblokk og temporal dispersjon, som tegn til demyelinisering, er ikke assosiert med dårlig prognose (6, 15).

Tilfriskningen er størst i det første året etter sykdomsdebut (2), men en rekke studier viser at bedring av symptomer kan finne sted frem til 18 måneder etter diagnosetidspunktet (37). I en studie av voksne pasienter som hadde hatt GBS i ett år, rapporterte halvparten at de fortsatt var i bedring, og to tredjedeler hadde fremdeles gjenværende sensibilitetstap og/eller kraftsvikt. Blant den andelen som mente at de var kurert etter ett år, var gjennomsnittstiden til symptomfrihet 230 dager (2). Til tross for IVIg- eller PE-behandling kan 20 % av pasienter med alvorlig klinikk ikke gå etter seks måneder, og 16 % kan ikke gå etter et år. 60 % av pasientene gjenvinner full muskelstyrke etter ett år, mens alvorlig motorisk sekvele vedvarer hos 14 %. 5-10 % har svært dårlig prognose med flere måneders respiratoravhengighet, forsinket og ufullstendig tilheling (15, 42).

10 % av pasienter med GBS opplever tilbakefall av symptomer, spesielt muskelsvakhet. Hos pasienter med gjentatte tilbakefall, vil det i 2 % av tilfellene dreie seg om kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP) (15). Diagnostisk for dette er at symptomprogresjonen skal ha vedvart i over åtte uker (6).

Mortaliteten blant pasienter med GBS var før 1980-årene trolig så høy som 15-20 %, men er med moderne akuttbehandling angitt til 1-5 %. Det er kvaliteten av støttebehandling som i størst grad innvirker på dødelighetstallene. Vanlige dødsårsaker er akutt lungesviktsyndrom (ARDS), sepsis, lungeemboli og hjertestans (1, 15). Risikofaktorer for død er høy alder, kardiale og pulmonale komplikasjoner, mekanisk ventilering og systemisk infeksjon. 15-30 % av pasientene utvikler nevromuskulær

respirasjonssvikt med behov for mekanisk ventilering i intensivenheter (15). Denne gruppen har høy risiko for å utvikle alvorlige komplikasjoner som pneumoni, trakeobronkitt, lungeemboli eller bakteriemi, og dødeligheten er 20 % (2, 15). En fransk studie av 722 GBS-pasienter fant følgende risikofaktorer for respirasjonssvikt og mekanisk ventilering: Tid fra symptomdebut til innleggelse <7 dager, manglende evne til å hoste, stå, løfte albue eller løfte hodet, vitalkapasitet <60 % av forventet samt stigning i serumkonsentrasjon av leverenzymmer (15).

En nyere studie har vist at 38 % av pasientene fremdeles har smerter etter ett års oppfølging. Alvorlig fatigue har blitt rapportert hos 60-80 % av GBS-pasienter, og kan hos mange vedvare i årevis. Utmattelse er vist å være uavhengig av grad av kraftsvikt, sensibilitetsutfall, funksjonsnedsettelse og elektrofysiologiske funn. Mange anser dette som en av sykdommens mest invalidiserende følgetilstander (2, 7). Vedvarende funksjonsnedsettelse er rapportert hos 15-30 % av voksne pasienter, og langt flere har i årevis utfall ved nevrologisk undersøkelse (1, 2). Funksjonelt betydningsfulle resttilstander er hyppigere ved aksonale og alvorlige former for GBS, for eksempel hos mekanisk ventilerte pasienter (2).

GBS kan ha alvorlig langtidsinnvirkning på pasientens evne til å fungere i arbeids- og dagligliv, noe som er rapportert til og med 3-6 år etter debut av sykdommen. Flertallet av pasientene returnerer til arbeid. Omtrent en tredjedel av pasientene bytter enten til en mindre krevende jobb, slutter å jobbe eller foretar betydelige endringer i hobbyer og fritidsaktiviteter som resultat av vedvarende funksjonsutfall (2, 3).

9.1 Kliniske undergrupper

Det kliniske forløpet ved AIDP og AMAN er av lignende karakter. Tilhelingen begynner vanligvis innen tre uker og er i mange tilfeller fullstendig, det vil si uten sekvele. Dødeligheten ved disse tilstandene er likevel rundt 1-5 %. Forløpet ved AMSAN er mer alvorlig, hvor de fleste pasientene er i behov av mekanisk ventilering innen få dager. Prognosen er dårlig, og bare rundt 20 % kan gå etter ett år (2).

Miller Fisher syndrom er i hovedsak en godartet, selvbegrensende tilstand, der tilheling skjer spontant og komplett 2-3 måneder etter symptomdebut. I en studie av 28 ubehandlede tilfeller av MFS, begynte ataksi og oftalmoplegi å tilheles etter to uker. Ataksi gikk i fullstendig remisjon innen én måned, mens oftalmoplegi var tilhelet i løpet av tre måneder. Seks måneder etter debut var samtlige pasienter symptomfrie og kunne utføre vanlige aktiviteter. Man fant dog hypo- eller arefleksi ved undersøkelse. Selv om det typiske forløpet er monofasisk, har tilbakefall vært rapportert. I sjeldne tilfeller kan tilstanden progrediere videre, og pasienten kan utvikle symptomer og funn som overlapper med andre undergrupper av GBS. I en studie er det funnet at 1 % av pasienter med MFS hadde behov for mekanisk ventilering. Dersom Miller Fisher-pasienter utvikler tetraparese, har de større sannsynlighet for å havne på respirator enn pasienter med typiske former for GBS. Bickerstaff hjernestamme-encefalitt er en tilstand som later til å ha vesentlig dårligere prognose enn klassisk MFS (19, 20).

9.2 Barn

Barn med GBS har i gjennomsnitt et kortere klinisk forløp og mer komplett tilheling enn det som er typisk for voksne (49). Omtrent 40 % mister evnen til å gå i sykdomsforløpet. 15-20 % utvikler behov for ventilasjonsstøtte, men respirasjonssvikt er ingen markør for vedvarende funksjonsutfall i motsetning til hos voksne. De fleste barn når nadir innen to uker, og etter noen måneder er det kun minimale resttilstander sammenlignet med i den voksne pasientgruppen. Over 90 % av barn med GBS rehabiliteres fullstendig. Kun et lite mindretall har gjenværende svakhet, hyppigst mild svakhet for dorsalfleksjon i ankler. Elektrofysiologiske markører på alvorlig aksonal skade vitner heller ikke alltid om dårlig prognose hos barn. Mortaliteten er 1-2 %, og skyldes i all vesentlighet respirasjonssvikt. Tilbakefall er uvanlig, men forekommer av og til. En liten prosentandel av barn med antatt GBS viser seg å ha CIDP (50). I en retrospektiv studie av 23 pasienter der man undersøkte forskjeller mellom AIDP, AMAN og AMSAN, fant man at barn med aksonale former hadde et mer alvorlig forløp og høyere risiko for å trenge mekanisk ventilering. Etter IVIg-behandling hadde disse pasientene også langsommere tilheling enn barn med AIDP. Ved 6-måneders oppfølging var det derimot ingen forskjeller mellom demyeliniserende og aksonale varianter. Alle som overlevde var helt friske etter 12 måneder (51).

10. Kasuistikker

10.1 Kasuistikk 1 – AIDP

En 50 år gammel, tidligere frisk mann ble i 2009 innlagt Nevrologisk avdeling, OUS, Rikshospitalet. Tre uker før innleggelse hadde han forkjølelse med sår hals og milde influensasymptomer. En uke etterpå våknet han en morgen med parestesier og nummenhet helt distalt i over- og underekstremiteter bilateralt. I tiden frem til innleggelse progredierte symptomene sakte til midt på fingrene og hele fotsålen bilateralt, og plagene forverret seg betydelig den tredje uken med ustøhet og uttalt putefølelse under bena. Han opplevde ingen kraftsvikt, men hadde problemer med å løpe og kunne bare gå i 10-15 minutter før han måtte sette seg. Ved undersøkelse ble det funnet lett nedsatt sensibilitet for berøring og temperatur i fingertuppene og under fotsålene, samt nedsatt vibrasjons- og leddsans i begge underekstremiteter. Det ble også funnet lett nedsatt tempo og finmotorikk i fingrene, spesielt i høyre hånd. Dype senereflekser i over- og underekstremitetene var dels svake og dels utslukkede. Plantarrefleksene var nedadvendte bilateralt. Hjernenervestatus var uten anmerkning. Det ble ikke funnet pareser eller koordinasjonsproblemer.

På mistanke om begynnende GBS, ble det foretatt spinalpunksjon, som viste forhøyet proteintall til 1,2 g/L med normalt celletall (albuminocytologisk dissosiasjon). Nevrografi viste funn forenlig med akutt motorisk demyeliniserende nevropati med størst affeksjon i underekstremitetene, med forlenget latenstid for samtlige undersøkte f-responser. Man fant ingen sikker sensorisk affeksjon. Funnene passet med Guillain-Barré syndrom av demyeliniserende type. EMG viste tilnærmet normale funn og ingen denervasjonsaktivitet. Initialt ble det vurdert at pasientens symptomer var så milde at man ikke fant indikasjon for behandling. Symptomene økte imidlertid noe under innleggelsen med motoriske symptomer i form av klossethet i hender og økende nummenhet i hender og føtter. Han fikk derfor behandling med IVIg (Octagam) i totalt fem dager. Ved utreise var han usikker på om det var noen bedring, men symptomprogresjonen hadde stoppet opp.

Etter utskrivelse var pasienten i langsom bedring. Ved 2-månederskontroll hadde han ingen motoriske symptomer, normal finmotorikk og var ikke lenger ustø. Han hadde noen restsymptomer i form av lite plagsom nummenhet under fotsålene og distalt for DIP-leddene volart i hendene. Ved undersøkelse fant man noe redusert kraft for dorsalfleksjon i venstre underekstremitet, redusert vibrasjonssans distalt i alle ekstremiteter og redusert sensibilitet for stikk og berøring fra distalt til midt på forfoten bilateralt. Det ble også funnet noe redusert sensibilitet i fotsålen, og nedsatt leddsans i tær. Refleksene var nå svake, men utløsbare, bortsett i fra utslukkede achillessenerefleks bilateralt. Nevrografi viste relativt uendrede forhold med ytterligere forlenget distal motoriske latenstider og redusert motorisk ledningshastighet i arm, mens det i bena var noe bedre forhold. Det ble sett patologisk redusert ledningshastighet sensorisk for venstre peroneus superficialis, men fremdeles fant man en overveiende motorisk demyeliniserende nevropati. EMG viste fortsatt normale funn.

Ved 6-månederskontroll var pasienten tilnærmet fullstendig restituert. I forkant av dette hadde han gått lange fjellturer og drevet med klatring. De siste restsymptomene var en

viss nummenhetsfølelse i fingertuppene og under fotsålene. Disse forsvant én måned etter kontroll. Ved undersøkelse ble det funnet lett nedsatt sensibilitet for stikk og berøring distalt i ekstremitetene, med normalisering ved håndleddet i overekstremitetene og ved anklene i underekstremitetene. Dype senereflekser var symmetriske og svake, inkludert utløsbare achillessenereflekser. Nevrologisk undersøkelse var for øvrig uten anmerkning.

10.2 Kasuistikk 2 – AMAN

En 17 måneder gammel jente ble i 2011 lagt inn på lokal barneavdeling etter to døgns sykehistorie som begynte med øvre luftveissymptomer i form av hoste og heshet. En måned forut for dette hadde hun fått MMR-vaksine. Innleggelsesdagen utviklet hun nedsatt bevissthet og tiltagende muskelsvakhet. Ved nevrologisk undersøkelse var pasienten febril og lite kontaktbar. Hun hadde bilateral ptose, hes stemme og manglende brekningsrefleks. Det forelå hypotoni i hele kroppen, samt bilaterale pareser og areflesi i underekstremitetene. Pasienten kunne bevege armene, men virket svak. Det var normale pupillereaksjoner. Plantarrefleksene var nedadvendte. Blodprøver viste lett leukocytose, men ellers ingen tegn på infeksjon. Det ble utført CT caput og røntgen thorax med normale funn. Spinalvæsken var klar og fargeløs med normalt celletall, glukose og totalprotein. Ved direkte mikroskopi av spinalvæsken påviste man ingen mikrober. På grunn av økende apnoetendens ble pasienten intubert og overflyttet til Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet for intensivbehandling. Her ble det utført cerebral MR som viste normale funn. MR totalcolumna påviste patologisk kontrastoppladning langs nerverøtter i cauda equina og cervicalt. Nevrografi viste totalt bortfall av F-responser, lave motoriske amplituder og normale sensoriske svar. EMG viste ingen pågående denervasjonsaktivitet. Fornyet undersøkelse noen dager senere viste forverrelse ved nevrografi med manglende motoriske svar i armene og tilnærmet fravær av motoriske svar i høyre ben, men fortsatt normale sensoriske svar. EMG viste tilkommet sparsom denervasjonsaktivitet i venstre hånd, som bekreftet en akutt aksonal påvirkning. Funnene passet best med det man ser ved AMAN-varianten av Guillain-Barré syndrom.

Ved innleggelsen på Rikshospitalet ble det umiddelbart startet opp behandling med IVIg i to dager, men på grunn av manglende bedring ble det videre behandlet med plasmaferese i fem dager. Fortsatt manglende bedring gjorde at man forsøkte fornyet IVIg-behandling. Etter dette opplevde pasienten langsom fremgang motorisk, og ble ekstubert 43 dager etter intubasjon. Ved dette tidspunktet kunne hun løfte armene mot tyngdekraften, og hun hadde bevegelse i bena. Man fant ingen tydelige hjernenerveutfall, men det var fremdeles utslukkede dype senereflekser. Oppholdet i intensivavdelingen var stort sett ukomplisert, bortsett fra en periode med feber, CRP-stigning og økende fortetninger på røntgen thorax.

Ved kontroll 4 måneder etter sykdomsdebut ble det rapportert om fin fremgang i motorisk funksjon. Hun kunne krabbe, sitte og belaste bena stående noen sekunder på ankelortoser. Man fant normal og symmetrisk kraft i overekstremitetene. Reflekser var ikke utløsbare. Det var vedvarende problemer med spising, og selv om hun både hadde begynt å drikke godt og kunne spise litt, hadde hun fremdeles behov for sondeernæring.

Ved 6-månederskontroll var det fortsatt motorisk fremgang. Det ble rapportert at hun var svært aktiv i krabbing, at hun kunne reise seg opp i sittende og dra seg opp i stående, men at det fortsatt var svekket dorsalfleksjon i anklene. Ved undersøkelse ble det funnet god kraft og bevegelighet i over- og underekstremiteter, bortsett fra for aktiv dorsalfleksjon i anklene bilateralt. Ernæringssonden ble fjernet etter 5,5 måneder, og hun spiste nå tilstrekkelig og økende mengder mat på egen hånd.

Per i dag, 10 måneder etter sykdomsdebut, kan hun løpe, men bruker fremdeles ankelortoser.

10.3 Kommentar til kasuistikker

Vi har valgt ut to sykehistorier for å illustrere to ulike varianter av GBS. Pasienten i kasuistikk 1 har en noe uvanlig presentasjon av AIDP, med milde sensoriske symptomer og funn uten muskelsvakhet. Tilhelingen er imidlertid som man ville forvente med typisk god prognose, i dette tilfellet fullstendig etter mindre enn et halvt år. Dette passer også med at pasienten ikke hadde noen av de nevnte negative prognostiske faktorene.

Jenta i kasuistikk 2 er et eksempel på at barn med GBS kan ha en hurtig progresjon av symptomer, og til tross for alvorlige symptomer, ha god prognose. Barn med aksonale varianter har et mer alvorlig forløp og større risiko for å havne på respirator enn barn med AIDP. Kasuistikken viser hvordan respirasjonssvikt ikke er en negativ prognostisk faktor hos barn. Pasienten har nå mildt sekvele i form av svakhet for dorsalfleksjon i anklene, hvilket er det hyppigst forekommende hos det lille mindretallet av barn som har gjenværende muskelsvakhet. Imidlertid er det fortsatt mulighet for bedring / full restitusjon hos pasienten. Grunnet manglende bedring etter initial IVIg-behandling, forsøkte man i dette tilfellet påfølgende plasmaferese. Som nevnt under behandling, anbefaler imidlertid UpToDate å observere pasienter med manglende respons i én uke etter at behandlingen er ferdig. Deretter kan man, hvis nødvendig, starte ny behandling med samme modalitet.

11. Oppsummering og diskusjon

Guillain-Barré syndrom er betegnelsen på en gruppe ervervede akutte polyneuropatier som er immunologisk betinget. Det finnes også andre polyneuropatier som er akutte, for eksempel enkelte toksiske nevropatier, polio og critical illness-polyneuropati, men disse regnes ikke som GBS, da de har andre patofysiologiske mekanismer og derved andre funn ved supplerende undersøkelser. Selv om kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati enkelte ganger kan ha en akutt start, regnes heller ikke denne som GBS (1). De hyppigste undergruppene av GBS er akutt inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (enkelte oppslagsverk og forfattere bruker betegnelsen polyradikuloneuropati i stedet for polyneuropati), akutt motorisk aksonal nevropati, akutt motorisk-sensorisk aksonal nevropati og Miller Fisher syndrom.

Polyradikulitt er en betegnelse som har vært relativt utbredt, men dette forteller ingenting om distal affeksjon i nervene. Da man må forvente at slike samlebetegnelser oppsummerer de patologiske forandringene så presist som mulig, mener vi at polyradikulitt er en mindre god betegnelse. GBS har tradisjonelt vært betegnet som en demyeliniserende polyneuropati, og før beskrivelsen og innlemmelsen av de primære aksonale formene på begynnelsen av 1990-tallet var GBS synonymt med AIDP. Enkelte forfattere synes imidlertid fortsatt å sette likhetstegn mellom GBS og AIDP. En slik forståelse kan være naturlig i den vestlige verden, der AIDP er den klart hyppigst forekommende undertypen, men strengt tatt er altså AIDP kun en undergruppe av GBS. At AIDP hos flere oppfattes som synonymt med GBS gir seg også uttrykk i diagnostiske kriterier, også kriterier som fortsatt er i bruk (2, 6, 7, 54). Grovt sett er diagnostiske kriterier delt inn i kliniske krav, for eksempel progressiv svakhet i både armer og bein samt arefleksi/hyporefleksi (54). Allerede nå får man et problem, da svakheten en sjelden gang kun er til stede i hjernenerveinnervert muskulatur (inklusive MFS). Svakheten kan også ha et paraparetisk mønster, og rene sensoriske symptomer er også beskrevet. Likevel vil slike krav beskrive symptomer til de aller fleste av GBS-tilfellene. Videre beskrives funn som støtter diagnosen inklusive elektrofysiologi- og spinalvæskefunn, men MR-undersøkelser er ikke nevnt. Funn som utelukker GBS er i hovedtrekk funn av andre nevrologiske tilstander (eller faktorer som sterkt fører til andre slike tilstander) som nylig gjennomgått difteri, unormal porfyrinmetabolisme, blyforgiftning, poliomyelitt, botulisme, funksjonelle pareser og toksiske nevropatier. Dette er nyttige momenter i en diagnostisk tankegang. Likevel tror vi at tiden er moden for nye, klarere diagnostiske kriterier som tar for seg en større variasjon av klinikk samt nyere undersøkelser, som for eksempel MR.

GBS kjennetegnes av inflammasjon i perifere nerver. Ved AIDP angriper makrofager myelinskjeden med påfølgende demyelinisering, i alvorlige tilfeller etterfulgt av aksonskade. Ved AMAN og AMSAN angripes aksonet, mens myelinskjeden er bevart. Man vet mindre om de patologiske forandringene ved MFS, da det foreligger få obduksjonsrapporter (1, 3, 6). Molekylær etterligning har vist seg å være en av hovedmekanismene bak patofysiologien ved GBS, spesielt etter en forutgående infeksjon. Det er nylig påvist at enkelte stammer av *C. jejuni* har antigener i cellemembranen som er identiske med gangliosider i perifere nerver, og at det etter en infeksjon dannes autoantistoffer som kryssreagerer med gangliosidene (12). Enda mer interessant er det at disse antigangliosidene er spesifikke for definerte undergrupper av GBS. For eksempel er anti-GQ1b-antistoffer assosiert med MFS, og anti-GM1-antistoffer

med de aksonale undergruppene (7). Nyere studier har også funnet rikelig med GQ1b-gangliosider blant annet i ekstraokulære nerver, dorsalganglier og nevromuskulære endeplater, som direkte kan forklare det kliniske bildet ved MFS (3, 13). Anti-GM1- og anti-GQ1b-antistoffer kan binde seg til henholdsvis spenningsstyrte natriumkanaler ved ranvierske innsnevringar og til natriumkanaler på den presynaptiske nerveterminalen. Man tror at denne bindingen kan føre til et reversibelt ledningsblokk, og den raske bedringen ved IVIg-behandling understøtter dette (3, 6, 9). Blokkering av antigangliosid-antistoffene representerer et potensiale for fremtidig behandling. Det finnes allerede kommersielle tester som måler anti-GQ1b-antistoffer (6). Videre utvikling av disse vil forhåpentlig kunne bidra til bedre diagnostikk.

GBS affiserer tykke nervefibre, demonstrert både ved klinikk og elektrofysiologiske undersøkelser. GBS affiserer imidlertid også ofte tynne nervefibre, noe som gir utslag i smerter, redusert temperaturfølelse og autonome symptomer og funn. Vi har funnet få artikler som spesifikt omhandler tynnfiberaffeksjon ved GBS. Én artikkel finner indikasjoner på at tynne myeliniserte og umyeliniserte smertefibre er mer skadet hos GBS-pasienter med akutt nevropatisk smerte enn hos pasienter uten nevropatiske smerter. I denne studien hadde 73 % av GBS-pasientene demyeliniserende nevropati ved elektrofysiologiske undersøkelser (52). Ved Oslo Universitetssykehus (OUS), Rikshospitalet har man undersøkt umyeliniserte postganglionære sympatiske nervefibre til svettekjertler ved hjelp av QSART-metoden (QSART= kvantitativ sudomotor aksonrefleks test). Hos en GBS-pasient fant man affeksjon av disse fibrene. Det er behov for videre forskning på tynnfiberaffeksjon ved GBS, inklusive patologiske prosesser for utvikling av akutte nevropatiske smerter og også bak utvikling av kroniske nevropatiske smerter, som enkelte GBS-pasienter får.

GBS har oftest et monofasisk forløp med progresjonsfase, platåfase og regresjonsfase. Det kliniske bildet starter vanligvis med parestesier, smerter og nummenhet, etterfulgt av symmetrisk progredierende kraftsvikt og hypo- eller arefleksi. Pasientene når nadir i løpet av fire uker. Autonome symptomer og hjernenerveutfall er hyppig forekommende (1, 5, 6). AMSAN innebærer oftest et langt mer alvorlig forløp enn AMAN og AIDP (3, 6). Mange artikler bruker betegnelsen GBS uten å presisere hvilke undergrupper som har vært inkludert. Vi kan derfor ikke vite om det med GBS menes AIDP alene, eller om de aksonale variantene også er medregnet. I den første delen av symptomavsnittet har vi derfor snakket om GBS som en enhet, mens vi deretter har forsøkt å illustrere forskjellene mellom undergruppene. I litteraturen omtales MFS i stor grad for seg selv. MFS presenterer seg typisk med en klinisk triade bestående av oftalmoplegi, ataksi og arefleksi (2, 3, 6, 14). Sykdomsforløpet er kortere, og pasientene har mindre autonome symptomer enn ved de andre undergruppene. Tilstanden kan progrediere og pasienten utvikle symptomer og funn som overlapper med andre former for GBS. Bickerstaff hjernestamme-encefalitt er en sykdom som har flere likhetstrekk med MFS, ikke minst ved dannelsen av anti-GQ1b-antistoffer etter en forutgående infeksjon. Enkelte hevder derfor at disse er presentasjoner av samme sykdom (19, 20, 21).

GBS-diagnosen mistenkes på bakgrunn av klinisk presentasjon. Forhøyet totalprotein i spinalvæsken og typiske nevrofysiologiske funn bekrefter diagnosen (6). Nevrofysiologiske undersøkelsesmetoder er nødvendig i undergruppediagnostikk og også nyttige med tanke på prognose. Det er imidlertid flere fallgruver i elektrofysiologien, som ikke minst kommer til uttrykk i undergruppediagnostikken.

Særlig på grunn av mulighet for ledningsblokk ved aksonale former for GBS, er det flere forfattere som mener at aksonale former i den vestlige verden kan være underdiagnostisert på bekostning av AIDP (26, 55). For å bøte på dette foreslås det å legge mer vekt på ledningshastighet og temporal dispersjon som tegn på demyelinisering, samt å gjenta nevrografiundersøkelsen hos den enkelte pasient. Det som synes klart er at det trengs nye elektrofysiologiske kriterier for GBS-diagnostikk, og da særlig undergruppediagnostikk.

Studier av MR-undersøkelser har vist kontrastoppladning i ventrale og dorsale nerverøtter. Dette er funnet i cauda equina hos over 95 % av pasienter med typisk GBS (22). Det er usikkert hvorvidt MR av hodet har noen verdi i diagnostikken av GBS, da studier har vist tvetydige funn med hensyn til kontrastoppladning av hjernenerver (23). Enkelte studier har funnet korrelasjon mellom graden av kontrastoppladning og klinikk, men Yikilmaz *et al.* (25) og Zuccoli *et al.* (23) har gjort funn som motstrider dette. Det har blitt postulert at kontrastoppladningen skyldes en forstyrrelse av blod-nerve-barrieren sekundært til inflammasjonen i nerverøttene (25). Denne forstyrrelsen oppstår tilsynelatende ganske tidlig i sykdomsforløpet ved GBS, og som nevnt under supplerende undersøkelser er det ikke uvanlig med normale funn ved spinalpunksjon tidlig i forløpet. MR av spinalkanalen kan kanskje derfor utgjøre en mer sensitiv test for å påvise tidlig inflammasjon på grunn av dens evne til å oppdage små kontrastoppladninger før en eventuell stigning av protein i spinalvæsken kan påvises. Dessuten er ikke økt totalprotein i spinalvæske spesifikk for GBS. Man kan finne også dette ved transvers myelitt, som iblant kan ligne på GBS, spesielt hos barn. MR kan da brukes til å skille disse to tilstandene fra hverandre ved at transvers myelitt-pasienter har kontrastoppladning i selve ryggmargen, i motsetning til kontrastoppladende nerverøtter ved GBS (22). Det skal for øvrig bemerkes at heller ikke kontrastoppladning i nerverøtter er spesifikt for GBS, men kan ses ved en lang rekke andre tilfeller, blant annet AIDS-relatert radikulopati, araknoiditt, sarkoidose, metastaser, lymfom, CMV-polyradikulopati og CIDP (53). Selv om resultatene fra disse retrospektive studiene har vist veldig høy sensitivitet ved bruk av MR, har pasientene blitt valgt ut etter først å ha fått en klinisk diagnose supplert med laboratoriefunn. Det er derfor vanskelig å avgjøre om disse resultatene gjør seg gjeldende i en normalpopulasjon.

Behandlingen av GBS består av støttebehandling og sykdomsmodulerende behandling. Adekvat støttebehandling er svært viktig og består først og fremst av overvåkning og håndtering av respirasjon og sirkulasjon (3, 15, 37). Videre er det aktuelt med tromboseprofylakse til immobiliserte pasienter. Flere pasienter utvikler nevropatiske smerter og adekvat behandling av disse, for eksempel med opioider og antiepileptika, er viktig (1, 2, 3, 14, 15, 35, 37). Som sykdomsmodulerende behandling av AIDP er IVIg og plasmaferese funnet å ha like god effekt, både når det gjelder sykdomsvarighet og langtids rehabilitering. Der begge er tilgjengelige og det ikke finnes kontraindikasjoner, anbefales behandling med IVIg (3, 5, 7, 15, 35, 39, 40, 42). Kortikosteroider har tidligere vært brukt, men de fleste studier er enige om at dette ikke har noen plass i behandlingen (2, 3, 5, 14, 15, 35, 39, 41, 47). De fleste store behandlingsstudier har inkludert pasienter med moderat til alvorlig klinikk, mens man i stor grad har utelatt pasienter som kan gå uten støtte. Det er derfor usikkert om IVIg har effekt i behandling av disse (7). Plasmaferese kan ha effekt hos mildt affiserte pasienter, også med tanke på langtidsprognose, selv om studiene her er motstridende (7, 15, 35, 39). Vi har funnet få

artikler som har undersøkt immunmodulerende behandling av AMAN, AMSAN og MFS. Det er behov for flere studier som tar for seg behandling av undergruppene hver for seg.

Som nevnt gjentatte ganger tidligere, er et tilbakevendende problem i denne litteraturstudien den upresise bruken av betegnelsen GBS. Det er usikkert om artiklene bruker GBS om alle undergruppene under ett, synonymt med AIDP eller noen av de øvrige variantene. Samlet konkluderes det med at prognosen er svært varierende (1, 2). Hos voksne kan 84 % gå uten støtte etter ett år, mens 5-10 % har svært dårlig prognose med forsinket og ufullstendig tilheling. Tallene for mortalitet varierer, men virker å ligge mellom 1 % og 5 % til tross for behandling (1, 15). Barn har et kortere klinisk forløp og raskere rehabiliteringsfase enn voksne (49, 50). Viktige faktorer som indikerer dårlig prognose er høy alder, rask progresjon, kraftsvikt som gjør at pasienten ikke kan gå, respirasjonssvikt og forutgående infeksjon (1, 2, 3, 7, 14, 15). Hos barn er respirasjonssvikt ingen negativ prognostisk markør (50). AIDP og AMAN virker å ha tilnærmet lik prognose. AMSAN har ofte et mer protrauert og alvorlig forløp, ikke sjelden med betydelig sekvele (2). MFS har raskere og oftest komplett tilheling. Tilstanden kan imidlertid hos enkelte progrediere, og en studie har funnet at 1 % av pasientene er respiratortrengende (20).

Sammenfattet kan vi konkludere med at Guillain-Barré syndrom består av en gruppe akutte, immunologisk betingede nevropatier med affeksjon av ulike deler av de perifere nervene. Tilstanden gir oftest typiske funn ved spinalvæskeundersøkelse og også typiske funn ved elektrofysiologiske undersøkelsesmetoder, alt etter undergruppe. GBS omfatter både primært demyeliniserende og primært aksonale former (1).

12. Referanser

1. Dyck, P and Thomas, P.K. (red). *Peripheral Neuropathy*. 4. utgave 2005: 2197-2219
2. Burns, T. M. (2008). "Guillain-Barre syndrome." *Semin Neurol* **28**(2): 152-167.
3. Vucic, S., M. C. Kiernan, *et al.* (2009). "Guillain-Barre syndrome: an update." *J Clin Neurosci* **16**(6): 733-741.
4. Sejvar, J. J., A. L. Baughman, *et al.* (2011). "Population incidence of Guillain-Barre syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Neuroepidemiology* **36**(2): 123-133.
5. Pithadia, A. B. and N. Kakadia (2010). "Guillain-Barre syndrome (GBS)." *Pharmacol Rep* **62**(2): 220-232.
6. Vriesendorp, F. J. "Clinical features and diagnosis of Guillain-Barré syndrome in adults." In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
7. van Doorn, P. A., L. Ruts, *et al.* (2008). "Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome." *Lancet Neurol* **7**(10): 939-950.
8. McGrogan, A., G. C. Madle, *et al.* (2009). "The epidemiology of Guillain-Barre syndrome worldwide. A systematic literature review." *Neuroepidemiology* **32**(2): 150-163.
9. Vriesendorp, F. J. "Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome in adults." In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
10. Hardy, T. A., S. Blum, *et al.* (2011). "Guillain-barre syndrome: modern theories of etiology." *Curr Allergy Asthma Rep* **11**(3): 197-204.
11. Winer, J. B. (2011). "Guillain-Barre syndrome: clinical variants and their pathogenesis." *J Neuroimmunol* **231**(1-2): 70-72.
12. Shahrizaila, N. and N. Yuki (2011). "Guillain-barre syndrome animal model: the first proof of molecular mimicry in human autoimmune disorder." *J Biomed Biotechnol* **2011**: 829129.
13. Kusunoki, S. and K. Kaida (2011). "Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barre syndrome and related disorders." *J Neurochem* **116**(5): 828-832.
14. Winer, J. B. (2008). "Guillain-Barre syndrome." *BMJ* **337**: a671.
15. Vriesendorp, F. J. "Treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome in adults." IN: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.
16. Flachenecker, P. (2007). "Autonomic dysfunction in Guillain-Barre syndrome and multiple sclerosis." *J Neurol* **254** Suppl 2: II96-101.
17. Weiss, H., V. Rastan, *et al.* (2002). "Psychotic symptoms and emotional distress in patients with Guillain-Barre syndrome." *Eur Neurol* **47**(2): 74-78.
18. Chan, A. and R. Gold (2007). "Neuropsychological/-psychiatric deficits in immune-mediated neuropathies." *J Neurol* **254** Suppl 2: II93-95.
19. Mori, M. and S. Kuwabara (2010). "Fisher syndrome." *Current treatment options in neurology*; **13**: 71-78.
20. Snyder, L. A., V. Rismondo, *et al.* (2009). "The Fisher variant of Guillain-Barre syndrome (Fisher syndrome)." *J Neuroophthalmol* **29**(4): 312-324.
21. Yuki, N. (2009). "Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome)." *Journal of Neuroimmunology* **215**(1-2): 1-9.
22. Mulkey, S. B., C. M. Glasier, *et al.* (2010). "Nerve root enhancement on spinal MRI in pediatric Guillain-Barre syndrome." *Pediatric neurology* **43**(4): 263-269.
23. Zuccoli, G., A. Panigrahy, *et al.* (2011). "Redefining the Guillain-Barre spectrum in children: neuroimaging findings of cranial nerve involvement." *AJNR. American journal of neuroradiology* **32**(4): 639-642.

24. Byun, W. M., W. K. Park, *et al.* (1998). "Guillain-Barre syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients." Radiology **208**(1): 137-141.
25. Yikilmaz, A., S. Doganay, *et al.* (2010). "Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barre syndrome." *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* **26**(8): 1103-1108.
26. Uncini, A. and S. Kuwabara (2012). "Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome: a critical revision and the need for an update." Clin Neurophysiol **123**(8): 1487-1495.
27. Guillain G., Barré JA, Strohl A. "Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire: remarques sur les caractères cliniques et graphiques des reflexestendineux." *Bull Soc Med Hop Paris* 1916;40:1462-70.
28. Kimura J. "Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: Principles and practice", 3. utgave, 200.
29. Arányi Z., Kovács T. *et al.* (2012). "Miller Fisher syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings." *European Journal of Neurology* **19**: 15-20.
30. Maria A., Alentorn A. *et al.* (2011). "Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome." *Journal of the Peripheral Nervous System* **16**: 136-142.
31. Vucic S., Cairns K.D., *et al.* (2004) "Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy." *Clin Neurophysiol.* **115** (10):2329-35.
32. Norito K., Momoka N. *et al.* (2010). "Conduction block in acute motor axonal neuropathy." *Brain* **133**; 2897-2908.
33. Uncini A., Manzoli C. *et al.* (2010). "Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **81**: 1157-1163.
34. Capasso M., Notturmo F. *et al.* (2011). "Involvement of sensory fibres in axonal subtypes of Guillain-Barré syndrome." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **82**: 664-670.
35. Sederholm, B. H. (2010). "Treatment of acute immune-mediated neuropathies: Guillain-Barre syndrome and clinical variants." Semin Neurol **30**(4): 365-372.
36. Gjerstad L., Helseth E. (red) "Nevrologi og nevrokirurgi: fra barn til voksen 5. utgave." Oslo: Vett & Viten; 2010. 702 s.
37. Bowyer, H. R. and M. Glover (2010). "Guillain-Barre syndrome: management and treatment options for patients with moderate to severe progression." J Neurosci Nurs **42**(5): 288-293.
38. Shahrizaila, N. and N. Yuki (2011). "The role of immunotherapy in Guillain-Barre syndrome: understanding the mechanism of action." Expert Opin Pharmacother **12**(10): 1551-1560.
39. Hughes, R. A., A. V. Swan, *et al.* (2007). "Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review." *Brain* **130**(Pt 9): 2245-2257.
40. Hughes, R. A., A. V. Swan, *et al.* (2010). "Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome." Cochrane Database Syst Rev(6): CD002063.
41. Walgaard, C., B. C. Jacobs, *et al.* (2011). "Emerging drugs for Guillain-Barre syndrome." Expert Opin Emerg Drugs **16**(1): 105-120.
42. van Doorn, P. A., K. Kuitwaard, *et al.* (2010). "IVIG treatment and prognosis in Guillain-Barre syndrome." J Clin Immunol **30 Suppl 1**: S74-78.
43. Kuitwaard, K., J. de Gelder, *et al.* (2009). "Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barre syndrome." *Ann Neurol* **66**(5): 597-603.

44. Magy, L., S. Mathis, *et al.* (2011). "Diagnostic and therapeutic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and other immune-mediated neuropathies." *Current opinion in critical care* 17(2): 101-105.
45. van der Meche, F. G. and P. I. Schmitz (1992). "A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barre syndrome. Dutch Guillain-Barre Study Group." *N Engl J Med* 326(17): 1123-1129.
46. Overell, J. R., S. T. Hsieh, *et al.* (2007). "Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD004761.
47. Hughes, R. A., A. V. Swan, *et al.* (2010). "Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD001446.
48. Kaida, K. and S. Kusunoki (2009). "Guillain-Barre syndrome: update on immunobiology and treatment." *Expert Rev Neurother* 9(9): 1307-1319.
49. Hung, P-L., W-N. Chang, *et al.* (2004). "A clinical and electrophysiologic survey of childhood Guillain-Barré syndrome." *Neurol* 30: 86-91.
50. Ryan, M. M. (2005). "Guillain-Barre syndrome in childhood." *J Paediatr Child Health* 41(5-6): 237-241.
51. Tekgul, H., G. Serdaroglu, *et al.* (2003). "Outcome of axonal and demyelinating forms of Guillain-Barré syndrome in children. *Pediatr Neurol* 28: 295-299.
52. Martinez, V., D. Fletcher, *et al.* (2010). "Small fibre impairment predicts neuropathic pain in Guillain-Barre syndrome." *Pain* 151(1): 53-60.
53. Alkan, O., T. Yildirim, *et al.* (2009). "Spinal MRI findings of guillain-barre syndrome." *J Radiol Case Rep* 3(3): 25-28.
54. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol.* 1990;27:S21-S24
55. Franssen, H. (2012). "Towards international agreement on criteria for Guillain-Barre syndrome." *Clin Neurophysiol* 123(8): 1483-1484.